

Ist Aethylenoxid als Sterilisationsmittel unbedenklich?

**Versuch einer Antwort am Beispiel
des Mutterkornpulvers**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Philipps-Universität
Marburg/Lahn

vorgelegt von

Klaus-Günter Terlinden
aus Dortmund

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Ist Aethylenoxid als Sterilisationsmittel unbedenklich?

**Versuch einer Antwort am Beispiel
des Mutterkornpulvers**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Philipps-Universität
Marburg/Lahn

vorgelegt von

Klaus-Günter Terlinden

aus Dortmund

Marburg 1967



Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Philipps-Universität Marburg/Lahn
als Dissertation angenommen am: 15.10.67
Tag der mündlichen Prüfung: 1.11.67
Berichterstatter: Prof. Dr. P.H. List
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Böhme

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I THEORETISCHER TEIL	4
1.0 Einleitung	7
2.0 Problemstellung	15
3.0 Begasung von Mutterkornpulver und Ergota praeparata	18
4.0 Reaktionen mit Verbindungen des AB-Ringtyps	23
4.1 N,N-Di- β -hydroxyaethyl-tryptophan	23
5.0 Reaktionen mit Verbindungen des D-Ringtyps	25
5.1 N-Methyl-N- β -hydroxyaethyl-piperidinium- chlorid	27
5.2 N-Methyl-N- β -hydroxyaethyl-piperidinium- 3-carbonsäure-hydrochlorid	29
5.3 N- β -Hydroxyaethyl-arecolinium-chlorid	30
6.0 Reaktionen mit Verbindungen des CD-Ringtyps	31
6.1 N-Methyl-N- β -hydroxyaethyl-1,2,3,4- tetrahydro-chinolinium-chlorid	32
6.2 N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin- 3-carbonsäure-methylester	34
6.3 N-Methyl-N- β -hydroxyaethyl-octahydro- chinolinium-3-ol-chlorid	
7.0 Massen- und N M R-Spektren	40
8.0 Gefärbte Umsetzungsprodukte	47
9.0 Diskussion	50
10.0 Zusammenfassung	53
II EXPERIMENTELLER TEIL	54



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. THEORETISCHER TEIL

1.0 E i n l e i t u n g

Nach dem Deutschen Arzneibuch (DAB 6-3. Nachtrag von 1959) heißt **s t e r i l i s i e r e n** einen Gegenstand von lebenden Keimen freimachen, wobei unter lebenden Keimen die vegetativen Formen der Mikroorganismen sowie deren Dauerformen, die Sporen, verstanden werden. Nach der älteren Definition des DAB 6 sollten die abgetöteten Mikroorganismen aus den sterilisierten Gütern entfernt sein, was in der Praxis jedoch nur bei wässrigen Lösungen durch Sterilfiltration, nicht aber bei öligen Lösungen, Salben und allen festen Sterilisationsgütern zu erreichen ist. Demzufolge unterscheidet man die Bezeichnung **s t e r i l** und **s t e r i l i s i e r t**. Um ein Gut als steril oder sterilisiert bezeichnen zu können, muß es nach einer geeigneten Sterilisationsmethode behandelt worden sein. Es werden meistens folgende Sterilisations-Verfahren angewendet:

Physikalische Sterilisations-Verfahren

Sterilfiltration. Lösungen, die Erhitzen nicht vertragen, werden durch Bakterienfilter steril filtriert. Dazu sind sterilisierte Geräte und aseptisches Arbeiten notwendig.

Hitzesterilisation. Durch Einwirkung von trockener Hitze ($120 - 180^{\circ}$, 30 Minuten bis 2 Stunden) oder von strömendem Wasserdampf (100° , 1 Atm. mindestens 20 Minuten) oder von gespanntem Wasserdampf (120° , 1 atü, mindestens 20 Minuten) gilt das Gut als sterilisiert.

Sterilisation durch Bestrahlung. In den letzten Jahren werden immer häufiger UV-Strahlen oder wirkungsvoller ionisierende Strahlen zur Sterilisation bestimmter Gü-

ter eingesetzt.

Chemische Sterilisationsverfahren

Sind die genannten Verfahren nicht anzuwenden, so steht noch eine Reihe von chemischen Sterilisationsverfahren mit Aethylenoxid, β -Propiolakton, Formaldehyd, Schwefeldioxid, Ozon oder Pyrokohlensäureaethylester zur Verfügung.

Unter den chemischen Sterilisationsmethoden hat die Gas-Sterilisation oder Begasung mit A e t h y l e n o x i d eine besondere Bedeutung gewonnen, da sie in vielen Fällen die anderen Verfahren ersetzen kann, ihnen häufig sogar noch überlegen ist, da sie schonender für das Sterilisationsgut ist als Hitze- oder Dampfsterilisation. Aethylenoxid wird als Sterilisationsmittel (Sterilisation, Kaltsterilisation), zur Abtötung von Kleintieren und Ungeziefer (Entwesung) und gelegentlich als Fermentblocker, zum Beispiel in der Tabakindustrie, angewendet.

Die bakteriostatische Wirkung des Aethylenoxids wurde 1928 von COTTON und ROARK (1) gefunden, 1936 von SCHRAEDER und BOSSERT (2) als Sterilisationsmittel beschrieben und von PHILLIPS (3,4) und KAYE (5,6) weiter entwickelt. Übersichten über die inzwischen sehr umfangreiche Literatur finden sich bei BRUCH (7), BRUHIN, BRUEHLMANN, VISCHER und LAMMERS (8), LHOEST (9), SIE-

(1) COTTON, R.T. u. R.C. ROARK, Ind. Enging. Chem. 20 (1928) 805

(2) SCHRAEDER, H. u. E. BOSSERT, U.S. Pat. 2037 439, CA(1936) 3905₃

(3) PHILLIPS, R.C. u. S. KAYE, Amer. J. Hyg. 50(1949) 270

(4) PHILLIPS, R.C., Amer. J. Hyg. 50(1949) 280

(5) KAYE, S., Amer. J. Hyg. 50(1949) 289

(6) KAYE, S. u. C.R. PHILLIPS, Amer. J. Hyg. 50(1949) 296

(7) BRUCH, C.W., Annu. Rev. Microbiol. 15(1961) 245

(8) BRUHIN, H., BRUEHLMANN, W.A. VISCHER u. Th. LAMMERS, Schweiz.med. Wschr. 91(1961) 607-613 u. 635-639

(9) LHOEST, W., J. Pharmac. Belgique 18(1963) 483

GEL (10), KOECHEL (11) und WALLHAEUSSER (12).

Aethylenoxid ist ein wirksames Agens zum Blockieren von Enzymen und damit zum Abtöten von Kleinlebewesen, Ungeziefer, Bakterien, Sporen und Pilzen. Die Wirksamkeit ist in einer Reihe von Arbeiten untersucht und beschrieben worden (11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 6). E. BETTO (14) fand sehr gute Sterilisationsergebnisse bei *Aspergillus niger*, *Penicillium digitatum*, *Mucor racemosus* und *Endothia parasitica*. CHAO-HAN PAN (15) prüfte die Wirksamkeit von Aethylenoxid, indem er Wuchs und Ueberlebensrate bei begasten und unbegasten Bakterien in Abhängigkeit von Gaskonzentration und Einwirkzeit verglich. Es wurden Stämme von *Escherischia coli*, *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus lichiniiformis* und *Streptococcus aureus* verwendet. SKOLANT (16) gab eine kritische Uebersicht über Begasungsverfahren, bei denen ungenügende Sterilisation erzielt wurden. Er zeigte, dass das meist an der Wahl ungeeigneter Sterilisationsbedingungen lag.

-
- (10) SIEGEL, D., Informationsdienst APV (1965) 70
 - (11) KOECHEL, F., Krankenhaus-Apotheke 2(1966) 16
(Beilage Dtsch. Apotheker-Ztg.)
 - (12) WALLHAEUSSER, K.H. u. H. SCHMIDT, Sterilisation, Desinfektion, Konservierung, Chemotherapie, G. Thieme Verlag (1957) 87-96
 - (13) FREIDL, J.L. u. L.F. STUART, J. Assoc. off. agric. Chemists 39(1956) 480-483
 - (14) BETTO, E., Notiz. malattie piante 52(1960) 104-118
CA 55, 14793 c
 - (15) CHAO-HAN PAN, J.H., GAST u. Fr.L. ESTER, Appl. Microbiol. 9(1961) 45
 - (16) SKOLANT, M.W., Amer. J. Hosp. Pharmac. 18(1961) 410
 - (17) GILBERT, G.L., V.M. GAMBIL, D.R. SPINNER u.a. Appl. Microbiol. 12(1964) 496
 - (18) GINSBERG, H.S. u. A.T. WILSON, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 73(1950) 614

Zur Frage nach dem Wirkungsmechanismus, der für den Sterilisationserfolg verantwortlich ist, hat erstmals FRAENKEL-CONRAT (19) Stellung genommen und durch die Reaktion von Äthylenoxid mit funktionellen Gruppen des Bakterium-Proteins beantwortet. Das von ihm aufgestellte Reaktionsschema ist seit der Zeit Bestandteil vieler Publikationen über die Äthylenoxid-Sterilisation.

Auf Grund seiner guten und sicheren Sterilisationseigenschaften wird das Äthylenoxid vornehmlich zur Sterilisation von chirurgischen Geräten und Nahtmaterial, für Verbandstoffe, Schläuche, Katheder, Infusionsbestecke, Spritzen und Geräte, wie für Herz-Lungenmaschinen und Narkosemasken angewendet. Es lassen sich Kleider, Matratzen und Decken ohne Schaden bestens desinfizieren.

Ausser für die aufgeführten Anwendungsmöglichkeiten wird Äthylenoxid auch noch eingesetzt und empfohlen zur Entwesung und Sterilisation von Nahrungsmitteln (20, 21, 22, 23), Früchten (24), Gewürzen (25, 26), Pulvern und Pudern (27, 28), Arzneimitteln (29, 30, 31), Antibiotica (32), Sulfonamiden (33) und Injektionstabletten (34).

ADAM (35) zeigte gute Ergebnisse bei der Abtötung von Salmonellen in importiertem Eipulver, PYRIKI (36) verwendet es zur Entwesung von Rohstabaken und nach CORETTI (37) lässt sich verpacktes Fleisch gut entkeimen, während es nach WALLHAEUSSER zur Insektenvertilgung von Saatmaterial geeignet ist. Wie BOBIES und LEPIGRE schrieben, wird Äthylenoxid in der Tabakindustrie auch zur Steuerung der Fermentation eingesetzt.

Die Bedeutung der Begasung mit Äthylenoxid hat in der letzten Zeit noch gewonnen, seit Polyäthylen-Folien häufig zur Verpackung verwendet werden (38), (39).

Soweit die Folien für Äthylenoxid durchlässig sind,

geben sie die Möglichkeit, Güter nach dem Verpacken zu sterilisieren und bis zum Oeffnen der Verpackung vor Reinfektion zu schützen. Ueber diese anwendungstechnische Variante berichten GRUNDY (40), KEMPA (41), KOERBER (42) und KOEHEL (11); und eine Literaturübersicht findet sich bei BRUHIN (8).

-
- (19) FRAENKEL-CONRAT, H., J. biol Chemistry 154 (1944) 227
 - (20) WELTON, R. u. H. PHAAF, Food Ind. 18(1946) 23, 174, 318
 - (21) WINKLER, S.u.W. ADAM, Dtsch. Lebensmittel-Rdsch. 57(1961) 193-196
 - (22) PERKINS, J.J., Drug Cosmet. Ind. 87(1960) 178
 - (23) MAYR, G., H. KAEMMERER, Food Manufact. 34(1959) 169
 - (24) JONES, G.W. u. R.E. KENNEDY, Ind. Enging. Chem. 22(1930) 146
 - (25) PAPPAS, H.J. u. L.A. HALL, Food Technol. 6(1952) 456-458
 - (26) YESAIS, J. u. O.B. WILLIAMS, Food Res. 7(1942) 118
 - (27) MUENZEL, K., J. BUECHI u. O.-E. SCHULTZ, Galenisches Praktikum (1959) S. 828
 - (28) NEUWALD, F. Dtsch. Apotheker-Ztg. 106(1966) 1631
 - (29) KOESSLER, G. Farmaco Pavia Ediz. prat. 16(1961) 165-167
 - (30) EHRLÉN, J.R., Pharmac. Weekblad 99(1964) 1430
 - (31) LINNER, F., Oestr. Apotheker-Ztg. 41(1964) 562
 - (32) SUTARIA, R.H. u. F.H. WILLIAMS, Pharmac. J. 186 (1961) 311-314
 - (33) ROYCE, A. u. C. BOWLER, J. Pharmacy Pharmacol. 13(1961) Suppl. 87 T.
 - (34) DAVID, A. u. T. PAKSY, Pharmaz. Zhalle 103(1964) 565
 - (35) ADAM, W., Dtsch-Lebensmittel-Rdsch. 54(1958) 110
 - (36) PYRIKI, C., Congr. Sci. intern. tabac., 1^{er} Paris-Bergarac 1(1955) 87, C.A. 53(1958) 16506
 - (37) CORETTI, K., Fleischwirtschaft 9(1957) 183
 - (38) STEIGER-TRIPPI, K., Pharmaz. Ztg. 108(1963) 649
 - (39) CZETSCH-LINDEWALD, Pharmaz. Ztg. 108(1963) 829, 863
 - (40) GRUNDY, W.E., E.J. RAZOK u. W.J. REMO, J. Amer. pharmac. Assoc. 46(1957) 439
 - (41) KEMPA, H. Dtsch. Apotheker-Ztg. 104(1964) 525 (Referat) u. Pharmaz. Zhalle 103(1964) 848
 - (42) KOERBER, G. Dtsch. Apotheker-Ztg. 104(1964) 393

Methoden der Aethylenoxid-Sterilisation

Es hat sich gezeigt, daß die Wirkung von Aethylenoxid bei der Sterilisation sehr erheblich von den angewendeten Bedingungen abhängt. Solche Bedingungen sind Gasdruck, Gasmischung und Luftfeuchtigkeit, die ihrerseits wieder durch die Art des zu sterilisierenden Gutes gegeben sind. Es wurden verschiedene Verfahren erarbeitet, um eine optimale Wirkung in einer möglichst günstigen Zeit zu erreichen.

S t e r i l i s a t i o n m i t f l ü s s i g e m A e t h y l e n o x i d : Ohne große apparative Voraussetzung lassen sich wässrige Lösungen mit Aethylenoxid sterilisieren, wenn man der unter 10° gekühlten Lösung ca. 1% flüssiges Aethylenoxid (Sp. $10,7^{\circ}$) zusetzt, das Gefäß mit einem Wattepfropf verschließt, eine Stunde lang unter 10° aufbewahrt und 24 Stunden auf 37° erwärmt, wobei überschüssiges Aethylenoxid entweicht. Dieses Verfahren ist das älteste, wird heute aber nur noch selten angewendet.

S t e r i l i s a t i o n m i t g a s f ö r m i g e m A e t h y l e n o x i d : Für die Anwendung von gasförmigem Aethylenoxid müssen Sterilisations-Kammern oder Autoklaven vorhanden sein, die den Sicherheitsbestimmungen über den Umgang mit brennbaren und explosiven Gasen genügen. Die Kammern müssen außerdem für Druck- und Unterdruckanwendung geeignet und nach Bedarf heizbar sein.

Damit die Begasung den nötigen Erfolg erzielt, ist eine Aethylenoxid-Konzentration von 500-1000 mg/Liter erforderlich und außerdem eine relative Feuchtigkeit von 30-80%. Werden die Kammern auf $50-60^{\circ}$ geheizt, so kommt man mit kurzer Einwirkzeit von 1-4 Stunden aus

oder mit einer geringeren Gaskonzentration.

Aethylenoxid wird von einigen Firmen in Druckflaschen in den Handel gebracht. Es ist als reines Aethylenoxid oder als Gemisch mit Inertgas in verschiedenen Verhältnissen zu bekommen. Die Verfahren, bei denen Aethylenoxid-Gas angewendet wird, lassen sich in folgende drei Gruppen unterteilen.

V a k u u m-Verfahren (Aethylenoxid 90 bis 100%).

Beim Arbeiten mit reinem Aethylenoxid oder mit einer Mischung mit nur 10% Inertgas empfiehlt sich aus Sicherheitsgründen das Vakuum-Verfahren. Die Sterilisationskammer wird weitgehend evakuiert, mit Inertgas gespült und mit Aethylenoxid bis zum Druck von 40 Torr gefüllt. Bei diesem Druck besteht noch keine Explosionsgefahr.

(Verwendet man zur Sterilisation eine unbrennbare und nicht explosive Mischung mit 10 bis 15% Aethylenoxid, so entfallen die Sicherheitsbestimmungen).

Sterilisation bei N o r m a l d r u c k oder leichtem Ueberdruck (Aethylenoxid 10 bis 15%).

Nach dem Beschicken der Sterilisationskammer mit dem zu sterilisierenden Gut wird die Kammer mit Inertgas gespült, evakuiert und mit Aethylenoxid-Mischgas bis zum herrschenden Luftdruck oder bis zu einem leichten Ueberdruck von 1-2 atü gefüllt.

D r u c k-Verfahren (Aethylenoxid 10 bis 15%).

Verzichtet man aus technischen Gründen auf das Evakuieren, so genügt es, in den Kammern nach dem Spülen mit Inertgas mit dem Aethylenoxid-Mischgas einen Druck von 5-6 atü zu erzeugen.

SYSTEM	VERFAHREN	AETO-KONZ.	FEUCHTIGK. rel. %	TEMP.	ZEIT Std.	VERWENDETE AETHYLEN-OXID-ART
Flüssig	Lösung wird mit flüssigem Aethylenoxid versetzt	1%		0-37	10-24	100% AETO
Gasförmig	VAKUUM-VERF. Kammer wird evakuiert u. mit Gas gef. bis 40 Torr	600-700 mg/L	30-40	25	6	100% AETO oder 90% AETO mit 10% Inertgas unter 40 Torr nicht explosiv
Gasförmig	NORMALDRUCK-V. Kammer wird evakuiert u. mit Gas gef. bis 1 Atm.	300-500 mg/L	30-60	25	5-20	10% AETO mit 90% Inertgas nicht explosiv
Gasförmig	ÜBERDRUCK-V. Kammer wird ohne Evakuieren mit Gas gef. bis ca 5 atü	800-1200 mg/L	60-80	30-50	1-4	10% AETO mit 90% Inertgas nicht explosiv
Tab. 1 Methoden der Aethylenoxid-Sterilisation						

Nach gewünschten Sterilisationszeiten lässt man das überflüssige Gas entweichen und spült mit sterilem Inertgas oder Luft, um Reste von Aethylenoxid zu entfernen.

2.0 P r o b l e m s t e l l u n g

Wenn man gehofft hat, in der Aethylenoxid-Sterilisation eine Allzweck-Methode gefunden zu haben, so ist das leider nicht der Fall; denn die Begasung von Arzneimitteln, Drogen und Nahrungsmitteln ist recht bedenklich. Es ist anzunehmen, dass ein chemisches Sterilisationsmittel, das Enzyme (18) blockiert und Insekten und Bakterien vernichtet, mit dem Sterilisationsgut ebenfalls reagiert. Es ist nicht verwunderlich, dass in einigen Arbeiten über beobachtete Nebenreaktionen geschrieben wurde. So berichtet WILSON (43) über pH-Verschiebungen bei sterilisierten Lösungen. Wirkungsverluste wurden am häufigsten bei Thiamin (7, 44, 45, 46, 47) angeführt, gelegentlich auch bei anderen Vitamin-Präparaten, sowie bei Streptomycin (48, 49), bei Aminosäuren (50,51), bei Nicotin (52), bei Mehl (53) und bei Pflaumen (54), Befunde, die BRUCH (7) zu kritischer Stellungnahme veranlassten und SCHWARZ(55) und BRUHIN (8) zur Vorsicht mahnen liessen.

-
- (43) WILSON, A.T. u. J. BRUNO, J.exp.Medicine 91(1950) 449-458
 - (44) HAWK, E.A.u. O. MICKELSEN, Science 121(1955) 442
 - (45) BAKERMAN, H., M. ROMINE, J.A. SCHRICKER, J.M. TAKAHASHIN u. O. MICKELSEN, J. agric.Food Chem. 4(1956) 956
 - (46) OSER, B.L.u.L.A. HALL, Food Technol. 10(1956) 175
 - (47) SOUCI, S., W. u. F. MERGEMTHALER, Fremdstoffe i. Lebensmitteln, Bermann, München (1958) 92 u. 222
 - (48) DIDING, A., Pharmaz. Act.Helv. 35(1960) 582
 - (49) KAYE, S. IRMINGER u. R.C. PHILLIPS, J. Lab.clin. Med. 40(1952) 67-72
 - (50) WINDMUELLER, H.G., C.J. ACKERMAN, H. BAKERMAN u. O. MICKELSEN, J. biol. Chemistry 234(1959) 889
 - (51) WINDMUELLER, H.G., C.J. ACKERMAN u. R.W. ENGEL, ibid 234(1959) 895

Es ist bekannt, dass Arzneipflanzenanbauer und -händler grosse Teile ihrer oft schon versandfertig verpackten Waren durch Behandlung mit Aethylenoxid entwesen.

Wenn man bedenkt, dass Aethylenoxid mit OH-, COOH-, NH₂- und SH-Gruppen sowie allgemein mit aciden Wasserstoffatomen reagiert, so muss man damit rechnen, dass bei der Begasung Nebenreaktionen auftreten, die zur Schädigung der Inhaltsstoffe führen. Auf der anderen Seite müsste man, da fast jedes Arzneimittel und jeder Drogeninhaltsstoff eine solche Gruppe aufweist, von vornherein eine Nebenreaktion erwarten. Dabei darf man jedoch nicht übersehen, dass Aethylenoxid-Umsetzungsreaktionen meistens energische Bedingungen, also hohen Druck, hohe Temperatur oder Anwendung eines Katalysators voraussetzen, Bedingungen, die bei der Sterilisation mit Aethylenoxid nicht gegeben sind.

Durch systematische Untersuchungen sollte geklärt werden, ob unter den Bedingungen der Aethylenoxid-Sterilisation mit Nebenreaktionen zu rechnen ist, d.h., ob man nach der Begasung am Sterilisationsgut Veränderungen erkennen kann, die die Inhaltsstoffe oder allgemein das wirksame Prinzip betreffen und wie die Veränderungen chemisch zu formulieren sind. Ueber das Auffinden von Aethylenchlorhydrin, dem Reaktionsprodukt von Aethylenoxid mit Salzsäure im sterilisierten Gut wurde bereits von WERLEY (56) berichtet.

Von Thiamin wusste man bereits aus den oben genannten

(52) BACH, B., H. KUEHN u. Fr. KUFFNER, Fachl. Mitt. Oesterr. Tabacregie 4(1963) 53

(53) SCHOEN, J.F., Plant Disease Reprtr. 46(1962) 540

(54) GORDON, H.T., W.W. THORNPURG u. L.N. WERUM, J. agric. Food. Chem. 7(1959) 196

(55) SCHWARZ, R. Sci. Pharmac. 33(1965) 145

(56) WERLEY, F., J. Food Sci. 30(1965) 1037-42

Arbeiten, daß Wirkungsverluste auftraten, die von HAWK und MICKELSEN (44) als Folge der Zersetzlichkeit der bei der Begasung entstehenden Thiamin-Base angesehen wurden. Nach eigenen Arbeiten reagieren offenbar auch die Thiamin-Basen und ihre Autoxydationsprodukte wieder mit Äthylenoxid, sodaß in begasten Präparaten papierelektrophoretisch andere Substanzen nachgewiesen wurden, als durch Autoxydation der Basen entstehen.

Durch die Anfrage einer Drogen verarbeitenden Firma, ob Mutterkorn - speziell Mutterkornpulver - mit Äthylenoxid begast werden könnte, wurde ein aktuelles Problem aufgeworfen, das die Untersuchungen auf *Ergotapraeparata* BPC 1963 (57) (= entfettetes, eingestelltes Mutterkorn ÖAB 9) lenkte. Frisches Mutterkorn (*Secale cornutum*, Sklerotien von *Claviceps purpurea*) enthält bis zu 40% Fett und darf nach dem Deutschen Arzneibuch DAB 6 jeweils nur bis zur neuen Ernte, also maximal ein Jahr, aufbewahrt werden, weil der Alkaloidgehalt schnell sinkt, während weitgehend entfettetes Mutterkorn so stabil ist, daß dafür keine Aufbewahrungsbeschränkungen erlassen worden sind. Die Drogen verarbeitende Firma hatte eine größere Menge *Ergota praeparata* hergestellt und bemerkt, daß der von ihnen eingestellte Fettgehalt von 5% bei der Lagerung auf 15% angestiegen war. Das Präparat mußte darauf nicht nur erneut entfettet werden, sondern, um weitere Verluste zu vermeiden, auch dafür gesorgt werden, daß eine erneute Fettbildung unterblieb. Es kam die Möglichkeit in Frage, das Präparat auf 60 - 70° zu erwärmen. Mit Rücksicht auf die Racemisierung der Alkaloide sollte diese Maßnahme nicht angewendet werden, denn sie wäre gleichbedeutend mit einem weitgehenden

(57) British Pharmaceutical Codex 1963

Wirkungsverlust gewesen. Weiter stellte man fest, dass die Begasung mit Aethylenoxid ebenfalls den Stillstand der unerwünschten Fettproduktion erbringen würde. Dabei war nicht bekannt, ob durch Aethylenoxid-Behandlung Nebenreaktionen an den Secale-Alkaloiden auftreten. An Mutterkornpulver, sowie an Ergometrin, stellvertretend für die grosse Zahl der Secale-Alkaloide, und an einfacheren Modellsubstanzen sollten die Reaktionsmöglichkeiten und der Reaktionsmechanismus unter den Bedingungen der Sterilisation geprüft werden.

3.0 Begasung von Mutterkornpulver und Ergota praeparata

Es wurden Proben des gemahlenden, also noch fetthaltigen Mutterkornpulvers und Proben von Ergota praeparata mit einer Mischung von 10% Aethylenoxid und 90% CO₂ bei 2 atü begast und anschliessend der Alkaloidgehalt photometrisch bestimmt.

Nr.	Vorbehandlung	Begasungsdauer Stdn.	Gesamt-Alkaloidgehalt (% d.Droge)	Wasserlösliche Alkaloide	
				(% d.Gesamt-A.-G.)	(% d.Droge)
1-3	Secale plv.	0	0,18	21,0	0,04
4	Ergota pr.	6	0,16	25,5	0,04
5	Ergota pr.	24	0,16	21,7	0,03
6	Secale plv.	24	0,15	21,7	0,03

Tab. 2 Alkaloidvergleich behandelter und unbehandelter Mutterkornpulver

Wie die Gehaltsbestimmungen zeigten, waren Unterschiede zwischen begasten und unbegasten Proben im Alkaloidgehalt vorhanden, die aber bei der Problematik der Secale-Alkaloidgehaltsbestimmung, zu der später noch Stellung genommen wird, nur einen geringen Aussagewert hatten.

Es wurde weiter geprüft, ob sich an Reinalkaloiden eine Reaktion mit Äthylenoxid feststellen liess. Dabei wurde versucht, die Alkaloide in einer solchen Form dem Äthylenoxid auszusetzen, wie es in der Droge geschieht, denn beim Arbeiten mit Thiaminchloridhydrochlorid war aufgefallen, dass die Äthylenoxid-Sterilisation der Reinsubstanz keine Nebenreaktion zeigte. Dispergierte man aber das Thiamin, indem es auf einen Träger - etwa Kieselgel - aufgezogen wurde, so fand eine Umsetzung statt. Aus diesem Grunde wurden Lösungen einiger Secale-Reinalkaloide auf den Startstrich von dünn-schicht-chromatographischen Kieselgel G-Platten aufgetragen, das Lösungsmittel abgedunstet und in einer Kammer bei 2 atü mit 10%igem Äthylenoxid verschiedene Zeiten begast. Nach dem Begasen wurden auf die Platten noch Vergleichsmengen der Reinalkaloide aufgetragen und dünn-schicht-chromatographisch untersucht. Mit Zimtaldehyd-Salzsäure-Reagens wurden die Alkaloidflecken sichtbar gemacht, wobei eine zum Teil erhebliche Veränderung der Substanzen zu erkennen war. Die Zahl der verschiedenen Substanzflecken vergrösserte sich mit der Begasung. Sie war bei den einzelnen Alkaloiden verschieden. Auffallend bei den Versuchen war, dass jeweils ein Grossteil der eingesetzten Secale-Alkaloide nach der Begasung in seinen Löslichkeitseigenschaften so verändert war, dass er in dem verwendeten Laufmittel am Startpunkt hängen blieb und sich bereits nach kürzester Zeit verfärbte, woraus auf eine noch grössere Licht- und Sauerstoffempfindlichkeit geschlossen werden konnte, als diese von den Secale-

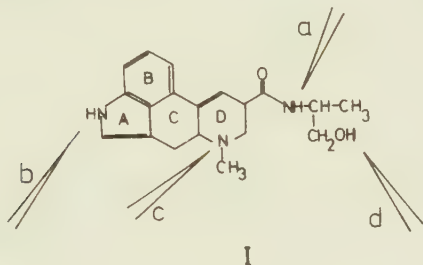
SÄUREAMIDARTIGE SECALE-ALKALOIDE				
Alkandamid-T.	Peptid-Typ			
<chem>CN1C=CC2=C1Cc3c[nH]c4ccccc34C(=O)R</chem>				
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Ergometrin	Ergotamin	Ergocristin	Ergocornin	Ergokryptin
UV	UV	-	-	-
				

Tab. 3 Chromatographische Untersuchungen von
Secale-Alkaloiden (rechts unbegast, links begast)

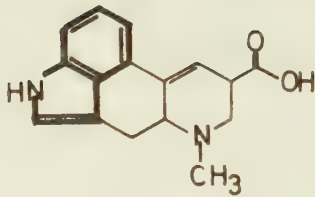
Alkaloiden bekannt ist.

Die gleiche Beobachtung wurde auch bei den Gehaltsbestimmungen der begasten Drogen gemacht, wo die normalerweise farblosen Aetherauszüge stets dunkel gefärbt wurden, worauf ich später nochmal zurückkommen werde. Nachdem feststand, dass die Reinalkaloide mit Aethylenoxid reagieren, sollte der Reaktionsmechanismus für die Lysergsäure und das Ergometrin geklärt werden. Denkbar wären, da Aethylenoxid auf Grund seiner hohen Baeyer-Spannung (C-C-O -Winkel 57°) ein sehr reaktions-

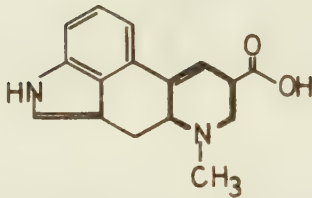
fähiges Agens ist, Alkylierungsreaktionen am Amidstickstoff (a), am Indolstickstoff (b), am tertiären D-Ring-Stickstoff (c) oder an der primären alkoholischen Gruppe des Restes (d).



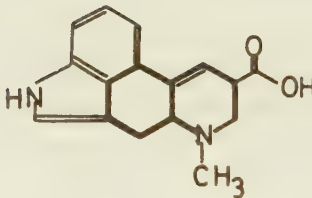
Die Gewinnung und Isolierung von Begasungsprodukten bei Lysergsäure und Ergometrin war durch die entstehenden dunkelgefärbten Produkte sehr erschwert. Deshalb sollte im folgenden zuerst an Modellsubstanzen der ablaufende Reaktionsmechanismus geklärt werden.



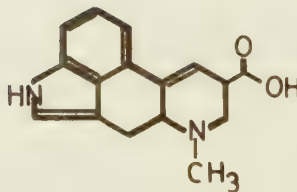
A B INDOL -
ABKÖMMLINGE



D PIPERIDIN -
ABKÖMMLINGE



C D CHINOLIN -
ABKÖMMLINGE



LYSERGSÄURE

Die in das Formelbild der Lysergsäure eingezeichneten Indol-, Piperidin- und Chinolin-Abkömmlinge verdeutlichen den Zusammenhang der Untersuchungen mit dem gestellten Problem.

4.0 Reaktionen mit Verbindungen des AB-Ringtyps

4.1 N,N-Di- β -hydroxyäthyl-tryptophan

Tryptophan als biogene Vorstufe der Lysergsäure zeigte bei der Begasung in Abhängigkeit von der Zeit die Bildung von einer beziehungsweise zwei neuen Verbindungen. Durch Begasungsversuche mit Indol konnte eine Substitution am Indolstickstoff unter diesen Bedingungen ausgeschlossen werden.

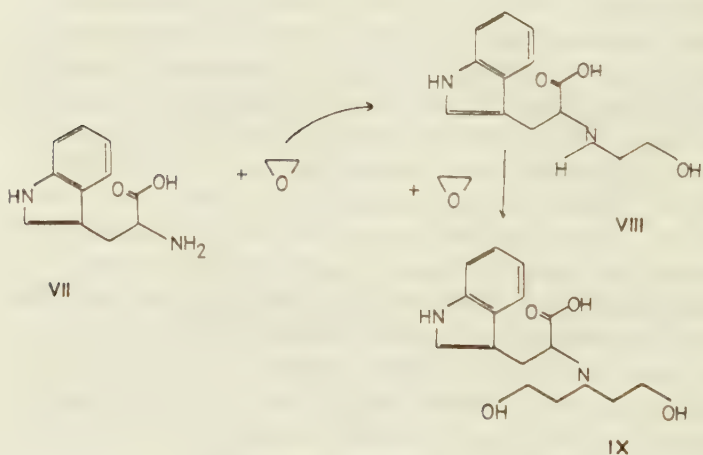
KIPRIANOW (58) hatte für Aminosäuren die Bildung von Mono- und Diaethylenoxid-Additionsprodukten postuliert und auch Versuche mit einigen Aminosäuren angestellt, aber nur zum Teil die erwarteten Verbindungen isolieren können.

Nachdem das Auftreten von zwei neuen Verbindungen durch Begasung von Tryptophan mit Äthylenoxid feststand, wurden grössere Mengen von Tryptophan umgesetzt und der Reaktionsverlauf chromatographisch durch Stichproben verfolgt. Mit der Farbreaktion nach Hopkins-Cole mit Aldehyd-Säure-Reagentien konnten drei Indol-Derivate nebeneinander nachgewiesen werden. Mit Ninhydrin-Reagens war Tryptophan und das erste Reaktionsprodukt zu identifizieren. Demnach muss im ersten Reaktionsschritt durch Addition von einem Mol Äthylenoxid ein sekundäres Amin entstanden sein. Zu erwarten war, dass das zweite Reaktionsprodukt ein tertiäres Amin war. Dieses Produkt wurde isoliert. Die Elementaranalyse ergab die erwartete Summenformel $C_{15}H_{20}O_4$ für ein Di-Äthylenoxid-Additionsprodukt.

Die massanalytische Bestimmung der COOH-Gruppe zeigte, dass hier keine Reaktion stattgefunden hatte.

(58) KIPRIANOW, A., J. chim. Ukraine 2 (1926) 236
ref. Chem. Ztb. (1926) II 195

Der Nachweis des tertiären Stickstoffs konnte mit Hilfe der Titration mit Perchlorsäure im wasserfreien Medium erbracht werden. Durch Behandlung der Substanz mit wasserfreiem Eisessig (BLUMRICH (59)) wurden eventuell vorhandene primäre und sekundäre Amine ausgeschlossen. Mit Perchlorsäure wurde die gesamte, vorgelegte Substanz erfasst. Durch die Behandlung von Tryptophan entstanden also je nach Gasungszeit N-β-Hydroxyethyl-(VIII) und N,N-Di-β-hydroxyethyl-tryptophan (IX). Eine Addition von Äthylenoxid am Indolring fand nicht statt und dürfte damit auch bei den Secale-Alkaloiden ausscheiden.



5.0 Reaktionen mit Verbindungen des D - Ringtyps

Die Reaktion des Äthylenoxids mit den Secale-Alkaloiden musste also am tertiären Stickstoff des D-Ringes erfolgen. Um das zu beweisen, musste das Reaktionsprodukt als quartäres Amin identifiziert werden und sich damit vom tertiären Ausgangsprodukt unterscheiden.

Die Methoden zur analytischen Unterscheidung von tertiären und quartären Aminen gelten als nicht sehr sicher. Wenn Aminsalze mit wässrigen Silberoxid-Suspensionen eine starkbasische Reaktion ergeben, so spricht das für die Anwesenheit quartärer Ammoniumverbindungen. Doch ist das eine zu wenig exakte Methode, die zum Beispiel bei Zwitterionen nicht angewendet werden kann. Die Fällungsreaktionen mit den bekannten Reagentien wie Pikrinsäure, Phosphorwolframsäure, Eisen-(II)-hexacyanwasserstoff oder Hexachloroplatin(IV)-säure machen die Anwesenheit quartärer Ammoniumsalze wahrscheinlich, ergeben aber auch mit tertiären Aminen, von denen unterschieden werden sollte, ähnliche Reaktionen. Unzureichend waren ebenfalls die Ergebnisse mit Jodoplateat-Sprühreagens, das nach PORGES (60) selektiv für quartäre Ammoniumbasen in der Chromatographie zu verwenden sein soll. Erschwerend kam noch hinzu, dass bei den Secale-Alkaloiden und besonders bei den mit Äthylenoxid umgesetzten Substanzen Nebenreaktionen durch den Einfluss von Licht, Sauerstoff und Säuren auftraten.

Im IR-Spektrum sollte für die $N-CH_3$ -Gruppe des tertiären Amins eine Deformationsschwingung mit charakteristischer Bande, ähnlich der $C-CH_3$ -Gruppe, erwart-

tet werden. In einfachen Verbindungen konnte der N-CH_3 -Gruppe eine Bande bei $1430\text{--}1460\text{ cm}^{-1}$ zugeordnet werden.

ZEILE und SCHULZ (61) fanden für stereoisomere quartäre Ammoniumderivate des Tropins eine entsprechende Bande zwischen $1140\text{--}1168\text{ cm}^{-1}$, an deren Verschiebung ihnen die Identifizierung der stereoisomeren quartären Tropan-Derivate gelang. Ein Vergleich von einer Reihe von IR-Spektren der Secale-Alkaloide (62) liess aber eine Zuordnung bestimmter Banden zur N-CH_3 -Gruppe nicht zu.

Als weitere Möglichkeit wurde die Anwendbarkeit der Massenspektroskopie und der NMR-Spektroskopie untersucht. Sowohl im einen wie im anderen Fall waren für die Identifizierung von quartären Stickstoff-Verbindungen und für den Vergleich mit ihren tertiären Vorstufen kaum Untersuchungsmaterial vorhanden. Es sollte deshalb dieses Material erst geschaffen werden, um dann aus einer Reihe von Fällen, in denen der Strukturbeweis eindeutig gelang, auf die Struktur der Verbindungen zu schliessen, die sich bei der Umsetzung von Aethylenoxid mit den Secale-Alkaloiden bilden.

Es wurde versucht, mehrere Modellsubstanzen tertiärer Amine mit einer Ähnlichkeit zum D-Ring oder DC-Ring des Lysergsäure-Moleküls zu synthetisieren und aus diesen mit Aethylenoxid die quartären Derivate zu gewinnen.

(61) ZEILE, R. u. W. SCHULZ, Chem. Ber. 88(1955) 1078

(62) HOFMANN, A., Die Mutterkornalkaloide, F. ENKE
VERLAG, Stuttgart (1964) 118

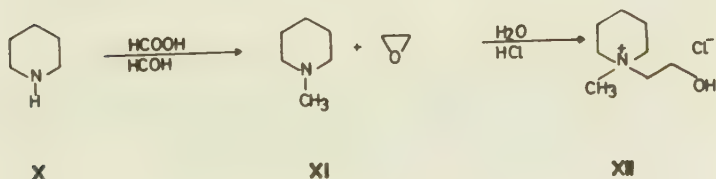
5.1 N-Methyl-N-β-hydroxyaethyl-piperidinium-chlorid

Das einfachste Modell, das dem D-Ring der Lysergsäure ähnelt, war das N-methylierte Piperidin (XI).

N-Methyl-piperidin-hydrochlorid wurde in verschiedenen Proben auf seine Reaktionsbereitschaft mit Aethylenoxid geprüft und zwar unter den Bedingungen, wie sie bei der Sterilisation angewendet werden.

1. Einer 5%igen eiskühlten Lösung von N-Methyl-piperidin-hydrochlorid-Lösung wurde etwa 1% Aethylenoxid zugesetzt. Nach 12 Stunden wurde die Lösung weiter verarbeitet.
2. Filterpapier und Kieselgel wurden mit einer Lösung von N-Methyl-piperidin-hydrochlorid getränkt und nach dem Trocknen 6, 12 und 24 Stunden im Autoklaven bei 1,5 atü mit Aethylenoxid-CO₂ 1:10 begast. Der Autoklav war zuvor evakuiert und mit der Aethylenoxid-CO₂-Mischung zur Entfernung der Luft gespült worden.

Bei allen Bedingungen waren die Umsetzungen nahezu vollständig verlaufen.



Zur weiteren Untersuchung wurden grössere Mengen des Umsetzungsproduktes hergestellt, ein Arbeitsverfahren, das bei allen weiteren Synthesen auch angewendet wurde: erst wenn sich in den Vorversuchen unter Bedingungen der Äthylenoxid-Sterilisation die Umsetzung der Modellsubstanzen mit Äthylenoxid erwiesen hatte, wurde der gleiche Versuch in präparativem Maßstab gegebenenfalls mit ertragreicheren Methoden wiederholt.

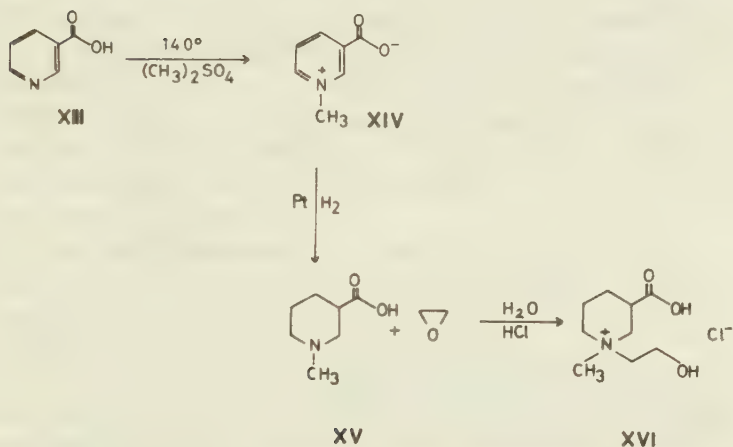
N-Methyl-piperidin-hydrochlorid wurde dazu in wässriger Lösung mit flüssigem Äthylenoxid versetzt. Nach 24 Stunden war nach der elektrophoretischen Untersuchung die Umsetzung beendet. Wurden vergleichsweise Hydrochloride und Tartrate der gleichen Verbindung zur Umsetzung mit Äthylenoxid eingesetzt, so reagierten die Hydrochloride schneller. Die Hydrochloride konnten aber nur dann eingesetzt werden, wenn ein Weg gefunden war, das ebenfalls entstehende Äthylenchlorhydrin vom Umsetzungsprodukt zu trennen.

N-Methyl-N- β -hydroxyäthyl-piperidinium-chlorid (XII) wurde isoliert, indem die Lösung mit Salzsäure angesäuert, zur Trockne eingeengt, gut nachgetrocknet und Äthylenchlorhydrin mit trockenem Aceton herausgewaschen wurde. Der Rückstand liess sich nach Lösen in absolutem Äthanol durch trockenes Aceton zur Kristallisation bringen.

Es wurden die N M R-Spektren von N-Methyl-piperidin-hydrochlorid, N-CH₃-Signal bei 2.9 ppm (δ), und von N-Methyl-N- β -hydroxyäthyl-piperidinium-chlorid, N-CH₃-Signal bei 3.3 ppm (δ), in D₂O aufgenommen.

5.2 N-Methyl-N-β-hydroxyaethyl-piperidinium-3-carbonsäure-hydrochlorid

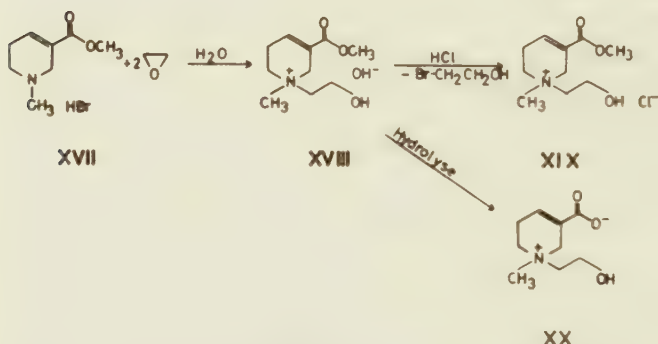
Durch Methylierung von Nicotinsäure (XIII) wurde Tri-
gonellin (XIV) erhalten und nach Hydrieren des Pyri-
dinringes N-Methyl-piperidin-3-carbonsäure (XV) ge-
wonnen und mit Aethylenoxid umgesetzt.



Das Umsetzungsprodukt liess sich als salzsaures Salz
isolieren (XVI). Es wurden die N M R-Spektren von
N-Methyl-piperidin-3-carbonsäure-hydrochlorid, N-CH_3 -
Signal bei 2.9 ppm (δ), und von N-Methyl-N-β-hydroxy-
aethyl-piperidinium-3-carbonsäure-hydrochlorid, N-CH_3 -
Signal bei 3.33 ppm (δ), in D_2O aufgenommen.

5.3 N-β-Hydroxyaethyl-arecolinium-chlorid

Als weitere Modells substanz wurde Arecolin verwendet, das einen ähnlich hydrierten Pyridinring hat, wie er im D-Ring der Lysergsäure vorliegt. Die Doppelbindung im Arecolin sitzt in der 3-4 Stellung, oder in der Zählweise der Lysergsäure in der 8-9 statt in der 9-10 Stellung.



Um die quartäre Base zu erhalten, wurde Arecolin-hydrobromid (XVII) eingesetzt.

Nach recht umständlichem Abtrennen des als Nebenprodukt anfallenden Äthylenbromhydrins wurde N-β-Hydroxyaethyl-arecolinium-chlorid (XIX) und durch Spaltung des Esters auch das N-β-Hydroxyaethyl-arecaidinium-betain (XX) kristallin gewonnen.

Von beiden Umsetzungsprodukten sowie vom Arecolin-hydrobromid wurden die NMR-Spektren in D_2O aufgenommen. Arecolin-hydrobromid, N- CH_3 -Signal bei 3.05 ppm (δ), N-β-Hydroxyaethyl-arecolinium-chlorid, N- CH_3 -Signal bei 3.23 ppm (δ), und Arecaidinium-N-β-hydroxyaethyl-betain, N- CH_3 -Signal bei 3.18 ppm (δ).

6.0 Reaktionen mit Verbindungen des CD-Ringtyps

Es wurde versucht, Modelle zu finden, die der Lysergsäure noch stärker glichen. Nach ähnlichen Substanzen hatten auch KAZUYA KAMIJO und KOELLE (64) gesucht, um festzustellen, welcher Teil des Lysergsäure-Moleküls für die cardiovasculäre und oxytocische Wirkung verantwortlich ist. Sie machten Tierversuche mit verschiedenen hydrierten und nicht hydrierten Chinolinderivaten. UHLE und JACOBS (65) haben sich mit der Herstellung der 3-Chinolin-carbonsäure und der Hydrierung dieser Verbindung befasst. Sie berichteten über erhebliche Schwierigkeiten, die 3-Chinolin-carbonsäure zu hydrieren und gaben den Versuch schliesslich auf, da sie als Hydrierungsprodukt nur die decarboxylierte Form der Verbindung wiederfanden.

Bei den eigenen Versuchen ergaben sich die gleichen Schwierigkeiten, die aber zum Teil beseitigt werden konnten. Die bekannte Licht- und Sauerstoffempfindlichkeit der Lysergsäure-Alkaloide machte sich bereits bei diesen Vorstufen vom Typ des CD-Ringes so unangenehm bemerkbar, dass die hergestellten Substanzen kaum haltbar waren.

Die leichte Zersetzlichkeit zeigte sich besonders bei dem N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3-carbonsäure-derivat, während die in der 3-Stellung nicht substituierte Verbindung haltbar und ohne grosse Vorsichtsmaßnahme zu gewinnen war.

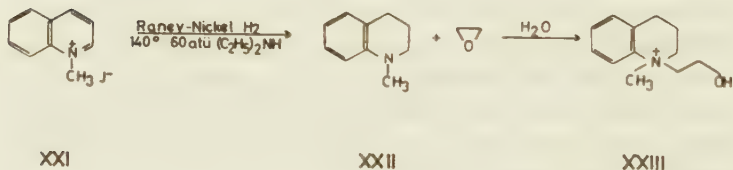
(64) KAZUYA KAMIJO u. G.B. KOELLE, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 112(1954) 447-461

(65) UHLE, F.C. u. W.A. JACOBS, J. org. Chemistry 10 (1945) 76

6.1 N-Methyl-N-β-hydroxyaethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolinium-chlorid

Durch Methylierung mit Methyljodid in Acetonitril wurde N-Methyl-chinolinium-jodid (XXI) in quantitativer Ausbeute erhalten. Das umkristallisierte Produkt wurde im Autoklaven in Aethanol mit Raney-Nickel bei 140° und 60 atü mit Wasserstoff hydriert. Der aethanolischen Lösung wurde vor der Hydrierung noch Diaethylamin als Acceptor für den Halogen-Wasserstoff zugesetzt.

Durch den Amin-Zusatz, der von BARLTROP und TAYLOR (63) beschrieben wurde, gelang es, die Hydrierung in so kurzer Zeit quantitativ verlaufen zu lassen, dass sich noch keine Zersetzungsprodukte anreichern konnten.



Die gewonnene tertiäre Base (XXII) wurde nach der Destillation mit Aethylenoxid umgesetzt. Diese Umsetzung gelang am besten, als das Tartrat in wässriger Lösung mit flüssigem Aethylenoxid zur Reaktion gebracht wurde. Papierelektrophoretisch konnte die Umsetzung verfolgt werden. Anschliessend wurde die Weinsäure am basischen Ionenaustauscher gegen Salzsäure ausgetauscht und die salzsaure Lösung zur Kristallisation gebracht.

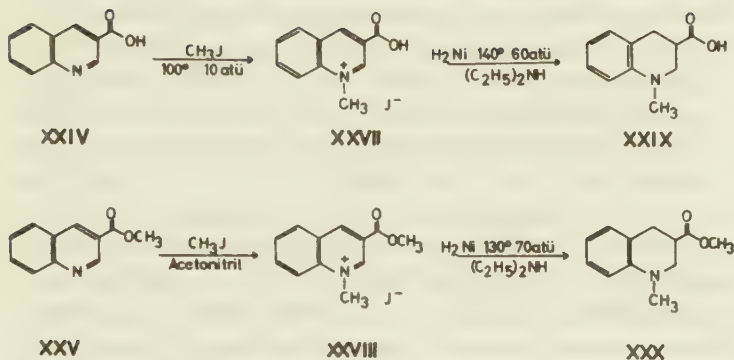
(63) BARLTROP, J.A. u. D.A. TAYLOR, J. chem. Soc (London) (1951) 108

Die N M R-Spektren wurden in D_2O aufgenommen. N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid, $N-CH_3$ -Signal bei 3.3 ppm (δ), N-Methyl-N- β -hydroxyaethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolinium-chlorid, $N-CH_3$ -Signal bei 3.68 ppm (δ).

6.2 N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3-carbonsäure-methylester

Als die Gewinnung des N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolins durch die Hydrierung bei 140°, 60 atü und vor allem durch die Zugabe von Diaethylamin als Halogen-Wasserstoff-Acceptor glatt verlaufen war, wurde die Gewinnung der hydrierten Chinolin-3-carbonsäure, die vorher unter anderen Bedingungen versucht und wegen Misserfolges abgebrochen worden war, erneut aufgenommen. Die Synthese der Chinolin-3-carbonsäure erfolgte durch Bromieren von Chinolin über das 2,3-Dibromid und thermischer Spaltung in das 3-Brom-chinolin, aus dem über das 3-Cyanochinolin das 3-Carbonsäure-Derivat (XXIV) zugänglich gemacht wurde. Die N-Methylierung des inneren Salzes ist nicht, wie für das N-Methyl-chinolin beschrieben, möglich. Daher erfolgte die Methylierung der Säure einmal im Bombenrohr mit Methyljodid. Zum anderen wurde der Methylester und das Natrium-Salz der Chinolin-3-carbonsäure hergestellt, die in dieser Form wieder mit Methyljodid in Acetonitril im Wasserbad methyliert werden konnten.

Die Hydrierung der N-Methyl-chinolin-3-carbonsäure (XXVII) wurde auf die verschiedensten Arten probiert. Bei Normaldruck und Verwendung von Platin-Katalysatoren in verschiedenen Aktivitätsstufen wurden nur farbige Zersetzungsprodukte erhalten. UHLE und JACOBS berichten, dass ihre Bemühungen, zu dem gleichen Produkt zu kommen, nach einigen Misserfolgen, unter Verwendung von 18%iger Salzsäure in Verbindung mit einem Platin-Katalysator gelang. Mir gelang das nicht. In der Versuchsbeschreibung fehlten aber die Angaben des Hydrierungsproduktes. Nachdem die Hydrierung des in 3-Stellung nicht substituierten N-Methyl-chinolins



nach der Methode von BARLTROP und TAYLOR erfolgreich war, wurde die Hydrierung auf diese Art versucht. Das Hydrierungsprodukt, das jetzt erhalten wurde, war nicht mehr durch Zersetzungsprodukte gefärbt. Im IR-Spektrum wurde die intakte Carboxylbande bei 1720 cm^{-1} gefunden. Elektrophoretisch wurde bestätigt, dass sich die eingesetzte Substanz zugunsten einer einzigen neuen Substanz verändert hatte, sodass es als sicher gelten kann, dass die Hydrierung den gewünschten Verlauf genommen hat, wenngleich eine Trennung des Diaethylamins vom Hydrierungsprodukt nicht gelang. Um die Schwierigkeiten zu umgehen, die bei der Isolierung durch die ähnlichen Lösungseigenschaften der N-Methyl-chinolin-1,2,3,4-tetrahydro-3-carbonsäure (XXIX) und des Diaethylamin-hydrojodids entstanden, wurde bei weiteren Versuchen der Methylester der N-Methyl-chinolin-3-carbonsäure (XXVIII) zur Hydrierung eingesetzt. Dann konnten das Hydrierungsprodukt und Reste des nicht hydrierten Esters mit Aether

vom Diaethylamin-hydrojodid getrennt werden. Das Hydrierungsprodukt ist sehr licht- und sauerstoffempfindlich, was in kurzer Zeit unter Verfärbung ins Grüne zur quantitativen Zerstörung führt.

Zur Isolierung eines sauberen Hydrierungsproduktes wurde das Hydrierungsgemisch durch präparative Schichtchromatographie mit dem Laufmittel Methanol/Chloroform von den Verunreinigungen abgetrennt, und aus dem Kieselgel mit Aether herausgelöst. (IR-Spektrum $\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{CH}_3$ bei 1745 cm^{-1}).

Der Versuch, das Hydrierungsprodukt in die Salzform zu überführen, um Elementar-Analysenwerte zu erhalten, war erfolglos. Die geringe Ausbeute von ca. 100 mg öligem Hydrierungsprodukt, die zum Schluss erhalten wurde, erfuhr sofort weitere Zersetzung, sodass die Umsetzung mit Äthylenoxid nicht mehr versucht wurde. Bei ähnlichen Produkten, zum Beispiel bei hydrierten N-Methyl-Derivaten des Nicotinsäureamids, berichten GREWE (66) und KARRER (67) über die gleichen Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung.

6.3 N-Methyl-N-β-hydroxyäthyl-octahydrochinolinium-3-ol-chlorid

Es wurde noch ein weiterer Weg beschritten, um zu einem CD-Ringmodell von möglichst grosser Ähnlichkeit zum CD-Ring der Lysergsäure zu gelangen. LEEMANN und FABBRI (68) hatten bei ihren Untersuchungen zur Konfigurations-Aufklärung der Lysergsäure die Synthese für ein N-Methyl-octahydrochinolin-3-ol (XXXV) erarbeitet. Um die Reaktionsmöglichkeit mit Äthylenoxid

(66) GREWE, Chem. Ber. 81(1948) 279

(67) KARRER, Helv. chim. Acta 20(1937) 72

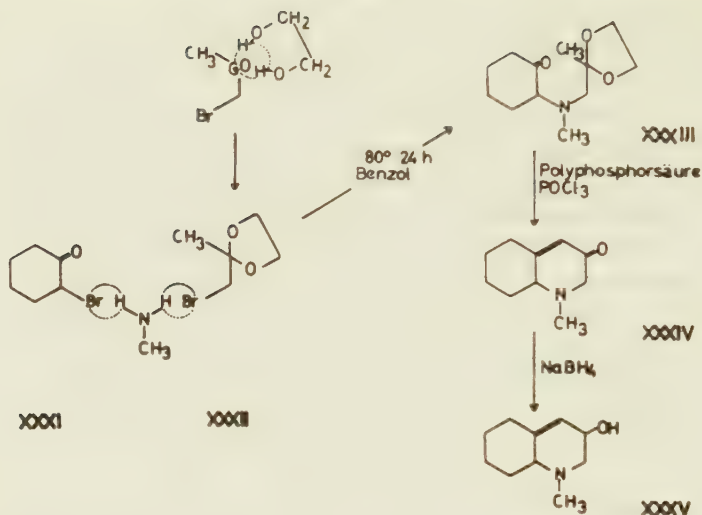
(68) LEEMANN, H.G. u. S. FABBRI, Helv. chim. Acta 42(1959) 2696

und das entstehende Produkt zu untersuchen, wurde das N-Methyl- Δ^4 -octahydrochinolin-3-ol gewonnen. Zur Synthese wurde Bromcyclohexanon hergestellt und im Autoklaven aus Methylamin und Bromaceton-aethylenketal (XXXII) Methylaminoaceton-aethylenketal erhalten (69). Aus diesen beiden Ausgangsprodukten wurde in siedendem Benzol unter Austritt von Hydrobromid XXXIII gebildet. Die Ketalspaltung und die Cyclisierung des Diketons wurde mit Polyphosphorsäure und Phosphorpentoxid durchgeführt. Das entstandene Keton (Absorption im IR-Spektrum bei 1680 cm^{-1} = α,β ungesättigtes Sechsringketon und bei 1635 cm^{-1} $>\text{C}=\text{CH}-$) wurde mit NaBH_4 in wässrigem Methanol zum N-Methyl- Δ^4 -octahydrochinolin-3-ol (XXXV) reduziert.

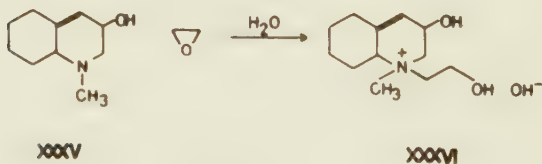
Die chromatographische Kontrolle zeigte, dass das erhaltene Produkt zu etwa gleichen Teilen aus vier Substanzen bestand. Mit Hilfe der präparativen Schichtchromatographie auf Kieselgel PF_{254} (Merck) im Laufmittel Methanol/Chloroform 15:85 wurden die vier Substanzen vorgetrennt, anhand der IR-Spektren die gesuchte Substanz identifiziert und rechromatographiert. Das IR-Spektrum des chromatographisch gereinigten N-Methyl- Δ^4 -octahydrochinolin-3-ol war mit dem von LEEMANN und FABBRI angegebenen identisch. Absorptionen im IR-Spektrum bei 3350 cm^{-1} (OH) und 1675 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{CH}-$).

Es wurden 200 mg (XXXV) mit Aethylenoxid zur Reaktion gebracht. Bei der chromatographischen Kontrolle auf Kieselgel G im Laufmittel Methanol/Chloroform 15:85 blieb die begaste Substanz (XXXVI) am Startstrich hängen (XXXV R_f 0,45). Auf diese Weise liess sich die β -hydroxyaethylierte Substanz gut abtrennen.

(69) KORNFELD, E.C., E.J. FORNEFELD, M.J. MANN, D.E. MORRISON, R.G. JONES u. R.B. WOODWARD, J. Amer. chem. Soc 78(1956) 3098



Es wurde versucht, das quartäre Amin, das sich schnell braun färbte, als Salz zu isolieren. Mit den üblichen Fällungsreagentien wie Pikrinsäure, Kaliumreineckat und Hexachloroplatinsäure konnte keine kristalline Verbindung erhalten werden.



Vom Umsetzungsprodukt (XXXVI) sowie von N-Methyl-octa-hydrochinolin-3-ol (XXXV) wurden die N M R-Spektren der salzsauren Salze in D₂O aufgenommen. Die Ver-

schiebungswerte für das N-CH₃-Signal waren für N-Methyl-octahydrochinolin-3-ol-hydrochlorid 3.40 ppm (δ) und für N-Methyl-N- β -hydroxyaethyl-octahydrochinolin-3-ol-chlorid 3.75 ppm (δ).

7.0 Strukturbeveis der N- β -hydroxyaethylierten Verbindungen durch Massen- und NMR-Spektren

Für die vorhandenen Substanzpaare, die eine teilweise Ähnlichkeit mit dem Lysergsäure- und Ergometrinmolekül hatten, wurde eine Untersuchungsmethode gesucht, mit der der Angriff des Aethylenoxids geklärt und die Struktur der neuen Verbindungen bewiesen werden konnte.

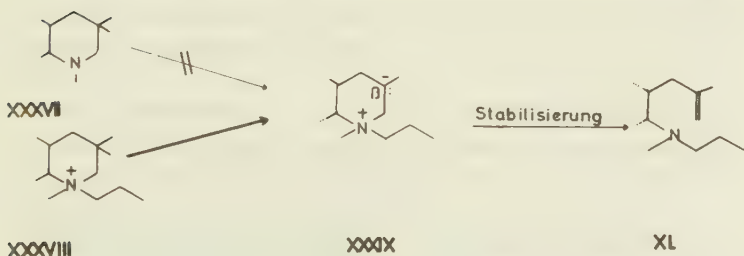
Die Untersuchungen mit Tryptophan und Indol hatten den Beweis erbracht, dass eine Anlagerung des Aethylenoxids an diesem Teil des Moleküls unter den vorgegebenen Bedingungen ausschied. Begaste Proben von Hippursäure und Acetamid zeigten keine Veränderung gegenüber unbegasten, woraus geschlossen wurde, dass der kaum basische Amid-Stickstoff unter den Bedingungen der Aethylenoxid-Sterilisation keine β -Hydroxyaethylierung erfährt.

Es blieb also nur noch die Möglichkeit, dass der heterocyclische D-Ring durch Aethylenoxid quarternisiert wurde. Es wurde nach einem Weg gesucht, vor der Begasung den tertiären und nach der Begasung, falls vorhanden, den quartären, anderenfalls den unveränderten tertiären Stickstoff mit einer Reaktion nachzuweisen, die auch bei komplizierten Verbindungen wie der Lysergsäure oder dem Ergometrin anzuwenden wäre. Dieser Nachweis sollte durch einen Vergleich der Hofmann-Abbauprodukte der tertiären und der quartären Amine zu erbringen sein. Allerdings ist diese Methode im Falle der Lysergsäure durch den relativ hohen Bedarf an Untersuchungssubstanzen ungeeignet. HESSE und Mitarbeiter (70) beschrieben, dass

(70) HESSE, M., W. VETTER, H. SCHMID, *Helv. chim. Acta* 48(1965) 674

quartäre Ammoniumverbindungen im Massenspektrometer einen Hofmann-Abbau erleiden. Es wurde versucht, mit Hilfe dieser Methode, bei der der Substanzbedarf sehr gering ist, den gewünschten Strukturbeweis der quartären Verbindungen zu erbringen.

Voraussetzung, dass die Hofmann-Abbaureaktion möglich ist, ist das Vorhandensein eines zum Stickstoff trans-ständigen Wasserstoffs am β -C-Atom, ausserdem, dass die polarisierende Wirkung des Stickstoffs auf das β -C-Atom durch Substituenten nicht abgeschwächt ist und drittens, dass keine sterische Hinderung der Wasserabspaltung entgegensteht. Die quartären Basen zerfallen beim Erhitzen durch Abspaltung von H_2O und Ringöffnung in ein ungesättigtes tertiäres Amin (XL), während bei den tertiären Aminen kein solches Bruchstück zu finden sein kann.



Massenspektren lassen sich von allen Verbindungen aufnehmen, die bei der Arbeitstemperatur des Spektrometers verdampfen. Quartäre Basen sind so wenig flüchtig, dass sie nicht in die Gasphase gelangen. Setzt man statt der Basen die salzsauren Salze ein, so werden durch tiefgreifende Veränderungen verdampfbare Molekelnerhalten. Nach HESSE und Mitarbeitern

erleiden quartäre Stickstoffchloride oder -bromide ausser einem Hofmann-Abbau zwei weitere Reaktionen, die beim Abbau quartärer Aminsalze im Massenspektrometer zu charakteristischen, verdampfbaren Produkten führen.

- | | |
|------------------------------|---|
| 1. Demethylierung | Abbauprodukte sind das tertiäre Amin und Methylhalogenid |
| 2. Thermischer Hofmann-Abbau | Abbauprodukte eines cyclischen Amins sind ein ungesättigtes, tertiäres Amin und Halogenwasserstoff |
| 3. Substitution | Durch Angriff des Anions an einem der drei N-Substituenten entsteht ein tertiäres Amin unter Eintritt des Halogenatoms. |

Bei einer Ionenquellentemperatur zwischen 320 und 400° und bei einer Ionisationsspannung von 70 V wurden die Spektren von einigen Modellsubstanzen aufgenommen.

Tertiäres Aminsalz	Quartäres Aminsalz
	Choliniumchlorid
N-Methyl-piperidin HCl	N-Methyl-N- β -hydroxyäthyl-piperidinium-chlorid
Arecolin HBr	N- β -Hydroxyäthyl-arecolinium-chlorid
N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin HCl	N-Methyl-N- β -hydroxyäthyl-1,2,3,4-tetrahydro-cholinium-chlorid

Wegen der nicht einheitlich verlaufenden thermischen Spaltung und der hohen Temperatur, die bei der Aufnahme gewählt werden musste, enthielten die Spektren viele Spitzen geringer Intensität, die für die Auswertung recht hinderlich waren. Zu erkennen waren zum Teil die Molekülionenspitzen, zum Teil die um eine CH_3 -Einheit kleineren Massen sowie Spitzen der Methylhalogenide. Beim Vergleich der einzelnen Massenspektren wurde nach charakteristischen Spaltstücken, beziehungsweise nach identifizierenden Unterschieden von tertiärer zu quartärer Verbindung gesucht.

Durch das Fehlen eines regelmässig wiederkehrenden Unterschiedes bei den einzelnen Modellsubstanzpaaren schied diese Methode für den Strukturbeweis der quartären Verbindungen aus. Unbeantwortet muss die Frage bleiben, ob durch Variation der Aufnahmetechnik nicht günstigere Spektren erhalten worden wären, die eine Interpretation und einen Strukturbeweis ermöglicht hätten.

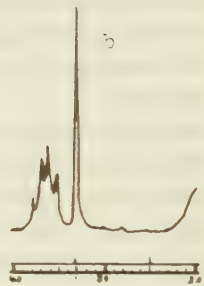
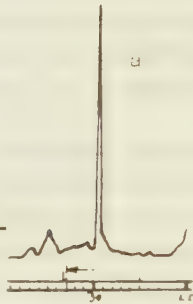
Nachdem die Massenspektren nicht die gewünschte Aussage über den Charakter der Begasungsprodukte ergeben hatte, wurden die N M R-Spektren einiger Modellsubstanzpaare aufgenommen.

Die N M R-Spektren gaben die erwartete Information. Aus der Zahl der Protonen konnte die Molekülvergrößerung um ein Mol Äthylenoxid, wie es in der Elementaranalyse gefunden worden war, bestätigt werden. Ausserdem wurde herausgefunden, dass sich tertiäre und quartäre Verbindungen durch die Lage des N-CH_3 -Signals unterscheiden. Bei allen untersuchten Modellsubstanzen wurde das N-CH_3 -Signal in der quartären Verbindung gegenüber der tertiären zu höheren Werten von δ verschoben. Die entsprechenden Verschiebungswerte wurden bei den einzelnen Verbindungen angegeben und sind noch einmal in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Vergleichende Uebersicht über Ausschnitte aus
den N-M-R-Spektren.

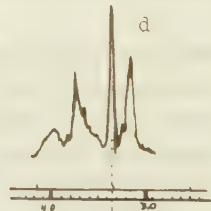
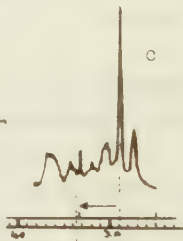
N-Methyl-piperidin-
hydrochlorid (a)

N-Methyl-N- β -hydroxy-
aethyl-piperidinium-
chlorid (b)



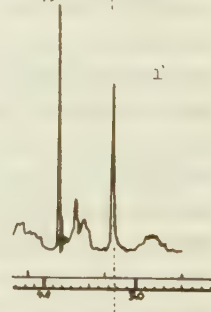
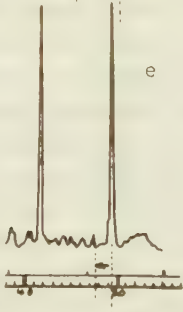
N-Methyl-piperidin-
3-carbonsäure-hydro-
chlorid (c)

N-Methyl-N- β -hydroxy-
aethyl-piperidinium-
3-carbonsäure-hydro-
chlorid (d)



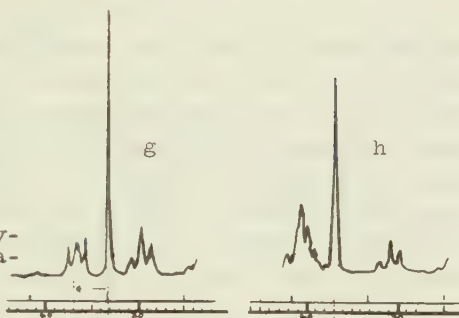
Arecolin-
hydrobromid (e)

N- β -Hydroxyaethyl-
arecolinium-
chlorid (f)



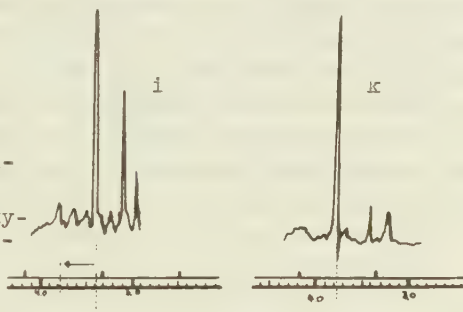
N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-hydrochlorid (g)

N-Methyl-N- β -hydroxy-aethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinium-chlorid (h)



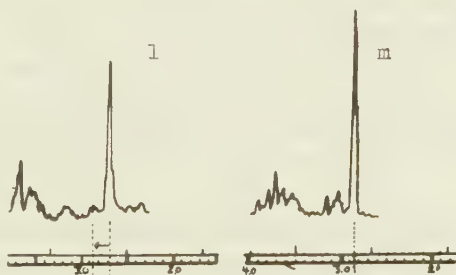
N-Methyl- Δ^4 -octahydrochinolin-3-ol-hydrochlorid (i)

N-Methyl-N- β -hydroxy-aethyl- Δ^4 -octahydrochinolinium-3-ol-chlorid (k)



Ergometrin-trifluoracetat (l)

N- β -Hydroxyaethyl-ergometrinium-trifluoracetat (m)



Die vorstehenden Spektren wurden auf einem Spektrographen A 60 von Varian aufgenommen. Es wurden Tetramethylsilan als äusserer oder das Natriumsalz der 3-(Trimethylsilyl)propansulfonsäure als innerer Standard verwendet.

Die N M R-Spektren der Modellsubstanzpaare gestatteten die Aussage, dass die Aethylierungsreaktion mit Aethylenoxid eine N- β -Hydroxyaethylierungsreaktion war. Aus den tertiären Aminen wurden die quartären Basen gebildet. Diese Ergebnisse auf den Fall der Secale-Alkaloide angewendet, bedeuten, dass die Begasung der Secale-Alkaloide mit Aethylenoxid zu den N- β -Hydroxyaethyl-Derivaten führte. Da sich die Lysergsäure wegen ihrer schlechten Löslichkeitseigenschaften für die Aufnahme der N M R-Spektren nicht eignete, wurden die N M R-Spektren vom Ergometrin und vom begasten, also quartären Derivat aufgenommen. Der Vergleich der Spektren erbrachte die erwartete Verschiebung des N-CH₃-Signals von δ = 2.72 ppm (δ) für die tertiäre Verbindung nach 2.82 ppm (δ) für das quartäre Reaktionsprodukt. Ergometrin wurde als Trifluoracetat eingesetzt.

8.0 G e f ä r b t e U m s a t z p r o d u k t e

Wie anfangs beschrieben, war die auffallendste Eigenschaft der N- β -Hydroxyaethyl-Derivate der Lysergsäure-Alkaloide, verglichen mit den unbegasteten Lysergsäure-Alkaloiden, eine erheblich gesteigerte Licht- und Sauerstoffempfindlichkeit, die die analytischen Arbeiten wesentlich erschwerte.

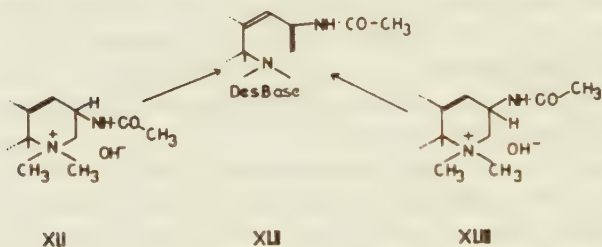
Chromatographisch konnte festgestellt werden, dass neben dem Hauptprodukt stets mehrere farbige Begleitsubstanzen entstanden, deren Anzahl und Anteil an der Gesamtmenge mit der Dauer der Begasung variierten. Bei Lysergsäure, Ergotamin, Ergocornin und Ergokryptin waren die Begleitprodukte dunkel bis schwarz gefärbt, während bei Ergometrin eine dauerhafte grüne Farbe entstand.

Das Auftreten dieser Nebenprodukte hing nur indirekt mit der Begasung zusammen. Wie von HOFMANN (71) untersucht wurde, gehen die Secale-Alkaloide durch den Einfluss von Licht in die Lumi-Derivate über, indem die 9-10 Doppelbindung unter Wasseranlagerung geöffnet wird. Um diesen Vorgang scheint es sich hier nicht zu handeln, denn die untersuchten Reaktionsprodukte zeigten - wenigstens zum Teil - noch die typische Fluoreszenz, was die Lumi-Derivate nicht vermögen.

Quartäre Secale-Alkaloid-Basen neigen zum spontanen Zerfall in die Des-Basen, die durch Lichteinfluss in kürzester Zeit unter Verfärbung weiter reagieren. Der vorliegende Reaktionsmechanismus ist ein Hofmann-Abbau, bei dem das für heterocyclische Amine typische olefinische Hofmann-Abbauprodukt unter Ringspaltung entsteht. Diese Ueberlegungen stützen sich auf die

(71) HOFMANN, A., Die Mutterkornalkaloide, S. 163 (1964)
F. Enke Verlag, Stuttgart

Untersuchungen, die von HOFMANN (72) an 6-Methyl-8-acetyl-amino-ergolen (XLI), beziehungsweise -isoergolen (XLIII) zum Zwecke des Strukturbeweises angestellt wurden. Aus den Jodmethylenen dieser Verbindung wurden die quartären Basen mit Silberoxid freigesetzt, wobei zum Teil spontane Zersetzung zur Des-Base (XLII) eintrat. Die Des-Basen sind frisch hergestellt, gut kristallisierbar, unterliegen aber bald einem Zersetzungsprozess durch das Licht in dunkelgefärbte Produkte.



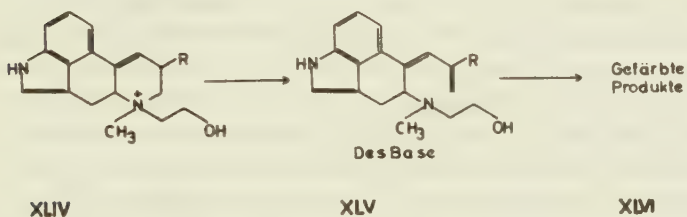
Die Umsetzung der Secale-Alkaloide mit Äthylenoxid zu quartären Verbindungen mag einen ähnlichen Reaktionsablauf ausgelöst haben, wodurch die primär durch Hofmann-Abbau der quartären Base entstandenen Des-Basen sekundär in gefärbte Umsetzungsprodukte zerfallen waren.

HOFMANN fand, dass die Des-Base aus 6-Methyl-8-acetyl-amino-ergolen durch ein hohes spezifisches Drehvermögen auffiel. $[\alpha]_D^{20} = -240^\circ$ (in Methanol).

Unter der Annahme, dass auch die anderen Secale-Alkaloide bei Uebergang in die Des-Base eine erhebliche

(72) HOFMANN, A., Die Mutterkornalkaloide, S. 43(1964)
F. Enke Verlag, Stuttgart

Änderung ihrer optischen Drehung erfahren, wurde der Drehwinkel der Ergotamin-Lösung nach der Begasung mit Äthylenoxid gemessen. Mit Zunahme der Eigenfarbe der Lösung liess sich aber eine Veränderung des Drehwinkels nicht mehr erkennen. Eine Verfärbung der begasten Alkaloide wurde nicht nur bei Reinalkaloiden beobachtet, sondern, wie anfangs beschrieben, auch bei der Extraktion von begastem Ergota praeparata zum Zwecke der Gehaltsbestimmung.



9.0 D i s k u s s i o n

Die Untersuchungen an Mutterkornpulvern haben gezeigt, dass die Sterilisation mit Aethylenoxid die Inhaltsstoffe verändert, so dass ich die Frage nach der Unbedenklichkeit der Methode für die Behandlung von Mutterkornpulvern verneinen muss.

Weiter wird es ratsam sein, auf die Anwendung von Aethylenoxid für die Begasung von Nahrungsmitteln, Drogen und Arzneimitteln ganz zu verzichten, auf jeden Fall so lange, bis geklärt ist, dass Nebenreaktionen ausgeschlossen sind, eine Feststellung, die nicht die Wirksamkeit der Methode oder des Sterilisationsmittels trifft, sondern das Sterilisationsgut, soweit es durch Aethylenoxid chemisch verändert werden kann. Die Ablehnung von Aethylenoxid für genannte Bereiche ist sicherlich sehr bedauerlich, beispielsweise für die schon erwähnten Drogenlieferanten, die besonders bei importierten Drogen einen ständigen Kampf gegen das eingeschleppte Ungeziefer zu führen haben.

Am Falle des Mutterkorns liess sich die Problematik der Behandlung mit Aethylenoxid besonders gut aufzeigen. Gefährlich ist es deshalb, weil Mutterkornpulver nicht ohne weiteres angesehen werden kann, welche Vorbehandlung es erfahren hat. Leider können auch die Gehaltsbestimmungen der Pharmakopöen keinen Hinweis geben.

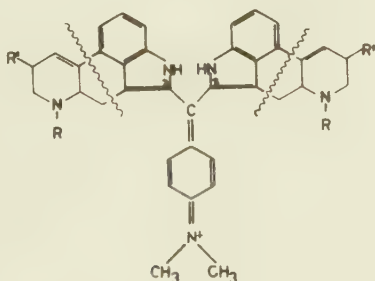
Die Gehaltsbestimmung erfolgt colorimetrisch, indem die blaue Farbe, die die Alkaloide mit p-Dimethylaminobenzaldehyd-Reagens geben, photometrisch gegen eine Vergleichslösung ausgemessen wird. Zu diesem Zweck werden die Alkaloide mit Aether aus der Droge extrahiert und in eine Weinsäure-Lösung überführt.

Die Farbreaktion wurde von H.W. van URK (73) entdeckt und später von M.I. SMITH (74) für die quantitative Bestimmung der Secale-Alkaloide verbessert. Die Reaktion ist charakteristisch für alle Indol-Derivate, die die 2-Stellung nicht blockiert haben (75).

Nach der Vorschrift der BP 63 und anderer Pharmakopöen, werden 0,125 g p-Dimethylaminobenzaldehyd in einer gekühlten Mischung aus 65 ml Schwefelsäure und 35 ml Wasser unter Zusatz von 0,1 ml einer 5%igen FeCl_3 -Lösung aufgelöst.

Zur Messung werden 0,1 ml der zu untersuchenden wässrigen weinsäuren Lösung mit 2,0 ml dieses Reagenses gemischt und die entstehende Blaufärbung im Stufenphotometer bei einer Wellenlänge von 550 m μ mit einer Standard-Ergometrin-Lösung verglichen.

Der Chemismus der Farbreaktion ist mehrmals untersucht worden. Nach POEHM (76) sind für die blaue Farbsubstanz mehrere Grenzstrukturen zu postulieren.



XLVII

(73) van URK, H.W., Pharmac. Weekbl. 66(1929) 473-81

(74) SMITH, M.I., Publ. Hlth. Rep. 45(1930) 1466

(75) DIBBERN, H.W. u. H. ROCHELMMEYER, Arzneimittelforsch. 13(1963) 7

(76) POEHM, M. Arch. Pharmaz. 286(1953) 509

Da die Aethylenoxidanlagerung am N des D-Ringes erfolgt, wird die Farbreaktion durch die Begasung nicht gestört. Lediglich die sekundären Verfärbungen könnten ein Hinweis sein.

Die aufgetretenen geringen Aenderungen des Alkaloidgehaltes nach der Begasung von *Ergota praeparata* lassen sich durch die Löslichkeitsverschiebung durch den Uebergang vom tertiären in das quartäre Amin erklären.

10.0 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit wurde durch die Frage angeregt, ob man *Ergota praeparata* (entfettetes Mutterkornpuver) mit Aethylenoxid begasen darf.

Es wurde festgestellt, dass Aethylenoxid die Alkaloide verändert. Um zu prüfen, an welchen Stellen der Secale-Alkaloide die Veränderung erfolgte, wurden die Reaktionen der funktionellen Gruppen an einfacheren Indolen, Alkoholen, Carbonsäuren, Amiden und Aminen, speziell an tertiären Aminen, mit Aethylenoxid unter den Bedingungen der Aethylenoxid-Sterilisation untersucht. Indole, Alkohole, Carbonsäuren und Amide setzten sich nicht um, während Amine gut reagieren, wobei aus tertiären Aminen die N- β -hydroxyaethylierten Derivate erhalten wurden.

Ausgehend von der Annahme, dass die Secale-Alkaloide durch die Begasung primär in die quartäre N- β -hydroxyaethylierte Form überführt würden, ist nach einer Methode gesucht worden, den Wechsel von tertiärer zu quartärer Aminstruktur an den im Vergleich zu den Secale-Alkaloiden noch wesentlich instabileren Begasungsprodukten nachzuweisen. Der Vergleich der NMR-Spektren von fünf Secale-Alkaloid-Modellsubstanzen aus tertiären und quartären Aminen mit den Spektren von Ergometrin und dem Ergometrin-Aethylenoxid-Umsetzungsprodukt zeigte die Quarternisierung des Ergometrins.

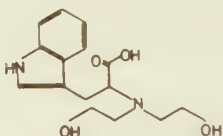
Aus den Untersuchungen war zu erkennen, dass *Ergota praeparata* nicht mit Aethylenoxid begast werden darf. Vermutlich ist es auch für andere Drogen und Arzneimittel sowie für Nahrungsmittel nicht unbedenklich; diese Feststellung ist bedauerlich, denn Aethylenoxid hat sich in entsprechenden Untersuchungen als sehr wirksames Sterilisations- und Entwesungsmittel erwiesen, das alle Vorzüge einer technisch anzuwendenden Kaltsterilisation besitzt.

II. EXPERIMENTELLER THEIL

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S
DES EXPERIMENTELLEN TEILS

	Seite
N,N-Di- β -hydroxyaethyl-tryptophan	56
N-Methyl-N- β -hydroxyaethyl- piperidinium-chlorid	58
N-Methyl-N- β -hydroxyaethyl-piperidinium- 3-carbonsäure-hydrochlorid	60
N- β -Hydroxyaethyl-arecolinium-chlorid	62
N-Methyl-N- β -hydroxyaethyl-1,2,3,4- tetrahydro-chinolinium-chlorid	63
N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3- carbonsäure	65
N-Methyl-N- β -hydroxyaethyl-octahydro- chinolinium-3-ol-chlorid	69

N,N-Di- β -hydroxyaethyl-tryptophan



IX

10 g Tryptophan wurden in einer Mischung aus 250 ml Methanol und 250 ml Wasser suspendiert und solange einer 8%igen NaOH-Lösung zugegeben, bis das Tryptophan bei 60° gerade gelöst war. Nun wurde Äthylenoxid in einer Mischung mit CO₂ (1:10) eingeleitet und die Umsetzung durch dünnschichtchromatographische Stichproben kontrolliert. Es entstanden zwei neue Produkte VIII und IX (Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel G (Merck) im Laufmittel Äthanol/Wasser 70:30. An Anfärbereagens wurde Dragendorffs-R., Ninhydrin-R und p-Dimethylaminobenzaldehyd-R. verwendet. R_F-Werte: Tryptophan 0,8, VIII 0,75 und IX 0,38).

Es wurde solange Äthylenoxid eingeleitet (24 Stunden) bis nur noch Substanz IX vorhanden war. Die Lösung wurde nach dem Abkühlen über den schwach sauren Ionenaustauscher gegeben und eingeeengt. Der Trockenrückstand kristallisierte aus Äthanol. Es wurde eine weiße, feinkristalline Substanz erhalten.

Schmelzpunkt 156°

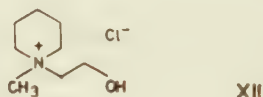
$C_{15}H_{20}N_2O_4$	(292,3)	Ber.	C 61,60	H 6,89	N 9,58
		Gef.	C 61,85	H 6,85	N 9,77

Titration der COOH-Gruppe (77). Die Substanzproben wurden in 1 ml Aethanol und 1 ml Wasser heiss gelöst und mit Aethanol auf 10 ml aufgefüllt. Nach Zugabe von 20 Tropfen einer 0,1%igen Thymolphthalein-Lösung wurde mit 0,5 n weingeistiger KOH-Lösung bis zum Umschlag titriert. Die Titration ergab einen der Einwaage an Säure entsprechenden Verbrauch an Lauge.

Bestimmung des tertiären Amins. Titration mit Perchlorsäure in Eisessig (59).

Die eingewogene Substanz wurde in 10 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 2-3 ml Essigsäureanhydrid 3 Stunden bei 30° gehalten. Anschliessend wurde potentiometrisch titriert, und der Verbrauch an Perchlorsäure bestimmt. Die Titration ergab einen der Einwaage an tertiärem Amin entsprechenden Verbrauch an 0,1 n Perchlorsäure.

N-Methyl-N-β-hydroxyethyl-piperidinium-chlorid



N-Methyl-piperidin. N-Methyl-piperidin wurde durch Umsetzung von Piperidin mit Ameisensäure (85%) und Formaldehyd (35%) nach Leuckart-Wallach (78) gewonnen. Zu 85 g Piperidin wurden unter Eiskühlung 270 g Ameisensäure (85%ig) zugegeben. Dann wurden 100 g Formaldehyd (35%ig) hinzugefügt und 10 Stunden bis zur Beendigung der Kohlendioxid-Entwicklung auf dem Wasserbad erhitzt. Die Lösung wurde mit konz. Salzsäure gegen Kongorot angesäuert und bei 18 Torr zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, die Base mit 25%iger Natronlauge in Freiheit gesetzt und dreimal mit Aether ausgezogen. Die Aetherlösung wurde mit festem KOH getrocknet, der Aether abdestilliert und der Rückstand über eine Kolonne destilliert. Die Fraktion, die zwischen 104 und 106 übergang, wurde verwendet.

Ausbeute 150 g (50% d.T.).

Eine Reinigung des N-Methyl-piperidins von Piperidin-Resten ist durch Destillation nicht möglich. (Sp Piperidin 106°). Die weitere Reinigung wurde durch Umkristallisation des Hydrochlorids vorgenommen.

(78) CLARKE, H.F., J. Amer. chem. Soc 55(1939) 4571

N-Methyl-piperidin-hydrochlorid. 127 g N-Methylpiperidin wurden mit konz. Salzsäure bis zur stark sauren Reaktion angesäuert und zur Kristallisation gebracht. Durch Umkristallisation aus wasserfreiem Aceton wurde das Salz in grossen, spitzen Nadeln erhalten. Die Substanz war stark hygroskopisch.

Schmelzpunkt 186°

$C_8H_{13}NHCl$	(135,6)	Ber.	C 53,1	H 10,30	N 10,38
		Gef.	C 52,8	H 10,58	N 9,10

N-Methyl-N- β -hydroxyaethyl-piperidinium-chlorid. 10 g N-Methyl-piperidin-hydrochlorid wurden in 90 ml Wasser gelöst und unter Eiskühlung 13 g (1,5 Aequival.) Aethylenoxid zugegeben (79, 80). Der Ansatz zeigte nach 24 Stunden im Elektropherogramm kein Ausgangsprodukt mehr. Die Lösung wurde mit konz. Salzsäure angesäuert, zur Trockne eingengt und die feste, nicht kristalline Masse mehrere Tage im Exsiccator über Calciumchlorid getrocknet. Die Masse blieb durch das anhaftende Aethylenchlorhydrin weich und hygroskopisch. Die Substanz wurde mehrmals mit trockenem Aceton gewaschen, in absolutem Aethanol gelöst und mit trockenem Aceton zur Kristallisation gebracht.

Schmelzpunkt 275°

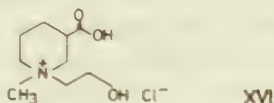
$C_8H_{18}ClNO$	(179,7)	Ber.	C 53,3	H 10,10	N 7,80
		Gef.	C 52,0	H 10,87	N 7,32

Von 170 mg in 0,7 ml D_2O wurde das N M R-Spektrum aufgenommen.

(79) KNORR, L. u. H. MATTHES, Chem. Ber. 34(1901) 3482

(80) ROHRMANN, E. u. H.A. SHOULE, J. Amer. chem. Soc 66(1944) 1641

N-Methyl-N-β-hydroxyaethyl-piperidinium-3-carbonsäure-hydrochlorid



N-Methyl-piperidin-3-carbonsäure-hydrochlorid. 5 g N-Methyl-nicotinsäure-hydrochlorid (81) wurden mit 400 mg Platinkatalysator während 36 Stunden hydriert. Nachdem keine Wasserstoffaufnahme mehr zu erkennen war, wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingengt.

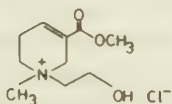
Die Susotanz wurde mehrmals mit Aceton ausgekocht und gewaschen. Ausbeute 4,2 g (81% d.T.).

Schmelzpunkt 174-175°.

$C_7H_{14}NO_2Cl$ (179,6) Ber. C 46,8 H 7,86 N 7,80
Gef. C 46,7 H 7,83 N 7,42

N-Methyl-N-β-hydroxyaethyl-piperidinium-3-carbonsäure-hydrochlorid. 0,2 g N-Methyl-piperidin-3-carbonsäure (XIV) wurden in 8 ml Wasser gelöst und unter Eiskühlung 1 ml Aethylenoxid zugegeben. Nach zwei Tagen zeigte die papierelektrophoretische Kontrolle das Ende der Umsetzung. Es wurde überschüssiges Aethylenoxid im Vakuum entfernt, mit Salzsäure angesäuert und die Lösung zur Trockne eingengt. Das Umsetzungsprodukt wurde in D_2O gelöst und das N M R-Spektrum aufgenommen.

N- β -Hydroxyaethyl-arecolinium-chlorid



XIX

5 g Arecolin-hydrobromid wurden in 250 ml Wasser gelöst, unter Eiskühlung Aethylenoxid-CO₂-Gemisch 1:10 eingeleitet und anschliessend im Autoklaven bei 2 atü aufbewahrt, bis die pherographische Untersuchung die Umsetzung des ganzen Arecolins zeigte. Bei längerer Begasungszeit fand Zersetzung des Arecolin-Begasungsproduktes statt. Das Zersetzungsprodukt war weniger stark basisch und erwies sich beim Vergleich mit Verseifungsproben des Umsetzungsproduktes und bei Veresterung mit Diazomethan als N- β -Hydroxyaethyl-arecaidinium-betain.

Die Reaktionslösung wurde über eine stark basische Ionenaustauscher-Säule gegeben. Dabei wurde der Ester gespalten. Die Lösung wurde zur Trockne eingengt. Durch mehrmaliges Umkristallisieren wurde eine weisse, hygroskopische Kristallmasse erhalten (XX).

Schmelzpunkt 202°

C₉H₁₅NO₃ (125,2) Ber. C 58,30 H 8,16 N 7,56

Gef. C 56,64 H 8,19 N 7,30

Das N M R-Spektrum wurde von einer 20%igen Lösung in D₂O aufgenommen.

N- β -Hydroxyaethyl-arecaidinium-pikrat

C₁₅H₁₈N₄O₁₀ (414,3) Ber. C 43,40 H 4,37 N 13,52

Gef. C 43,44 H 4,36 N ,3,53

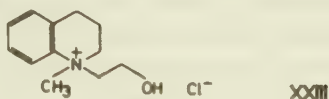
N- β -Hydroxyaethyl-arecolinium-chlorid. 5 g Arecolinhydrobromid wurden in 250 ml Wasser gelöst. Der eiskühlten Lösung wurden 2 g Aethylenoxid zugegeben. Nach 24 Stunden wurde die Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert und zur Trockne eingeengt. Durch wiederholtes Waschen mit einer Aceton-Aether-Mischung wurde die Substanz vom Aethylenbromhydrin getrennt. Aus absolutem Aethanol wurde durch Zugabe von trockenem Aether das Umsetzungsprodukt kristallin erhalten. Nach Umkristallisation auf die gleiche Art wurden 0,8 g einer weissen, kristallinen Substanz erhalten (XIX). Schmelzpunkt 144°

Dünnschichtchromatographische Kontrolle auf Kieselgel G-Platten im Laufmittel Wasser/Aceton/Aethanol 1:3:7.

$C_{10}H_{18}ClNO_3$	(235,7)	Ber.	C 50,95	H 7,70	N 5,94
		Gef.	C 49,40	H 7,22	N 5,89

Das N M R-Spektrum wurde von einer 12%igen Lösung in D_2O aufgenommen.

**N-Methyl-N-β-hydroxyethyl-1,2,3,4-tetrahydro-
chinolinium-chlorid**



N-Methyl-chinolinium-jodid. Einer Mischung aus 130 g Chinolin und 260 g Acetonitil wurden 142 g Methyljodid, gelöst in 283 g Acetonitil, zugesetzt. Die Mischung erwärmte sich stark. Der Reaktionskolben wurde mit einem Rückflusskühler versehen. Nachdem die Mischung eine Stunde gestanden hatte, wurde sie weitere 30 Minuten im Wasserbad erhitzt. N-Methyl-chinolinium-jodid kristallisierte beim Abkühlen aus und wurde aus trockenem Essigester-Aethanol umkristallisiert. Es wurden gelbe Kristalle in einer Ausbeute von 259 g (95% d.T.) erhalten.

Schmelzpunkt 139°

C ₁₀ H ₁₀ N	(271,1)	Ber.	C 44,30	H 3,72	N 5,17
		Gef.	C 44,27	H 3,81	N 4,90

N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin. Es wurden vier Ansätze mit 30 g N-Methyl-chinolinium-jodid, gelöst in 400 ml Aethanol, mit jeweils 25 ml Diaethylamin in Gegenwart von 2,5 g Raney-Nickel-Katalysator bei 140° und 60 atü im 1-L-Autoklaven mit Wasserstoff hydriert. Nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden wurde der Autoklav abgekühlt und die Lösung entnommen. Die elektrophoretische Kontrolle zeigte kein Ausgangsmaterial mehr. Die Wanderungsstrecke des Tetrahydro-Derivates im elektrischen Feld ist halb so lang wie die der quartären Ausgangsverbindung. Der Katalysator wurde

abfiltriert und das Aethanol unter vermindertem Druck abdestilliert. Der verbleibende Sirup wurde in wenig absolutem Aethanol aufgenommen und mit trockenem Aether versetzt, wodurch Di-aethylamin-hydrojodid in weissen Nadeln gefällt wurde. Das Filtrat wurde zur Trockne eingeeengt, Wasser zugegeben und das N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin ausgeäthert.

Die ätherische Lösung wurde über festem KOH getrocknet, der Aether entfernt und das zurückbleibende, dunkel gefärbte Produkt bei 1 Torr zwischen 69 und 72 ° destilliert.

Ausbeute: 29,8 g (45% d.T.) eines gelblichen Oeles.

$C_{10}H_{13}N$ (147,2) Ber. C 81,50 H 8,90 N 9,53

Gef. C 81,39 H 8,74 N 9,83

Zur Aufnahme des N M R-Spektrums wurde die Base in D_2O-HCl gelöst.

N-Methyl-N- β -hydroxyäthyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolinium-chlorid

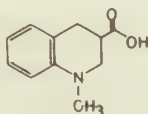
16 g Base wurden weinsauer gemacht und in 80 ml Wasser gelöst. In die eisgekühlte Lösung wurden 5 g Äthylenoxid gegeben. Nach 24 Stunden konnte kein Ausgangsmaterial mehr nachgewiesen werden. Zur Entfernung der Tartrationen wurde die Reaktionslösung über starkbasischen Ionenaustauscher gegeben, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und unter vermindertem Druck zu einem Sirup eingeeengt. Nachdem die Substanz an einer Kieselgel-Säule (0,02 mm) mit dem Laufmittel Methanol/Chloroform 60:40 von Verunreinigungen getrennt und mit Kohle nachgereinigt worden war, wurde aus einer Aceton-Aether-Aethanol-Mischung durch Kühlen eine kleine Menge des Umsetzungsproduktes kristallin erhalten:
Schmelzpunkt: 81-82°

$C_{12}H_{18}ClNO$ (227,7) Ber. C 63,30 H 7,96 N 6,14

Gef. C 63,68 H 8,10 N 5,77

0,16 g des quartären, salzsauren Amins wurden in 0,6 ml D₂O gelöst und davon das N M R-Spektrum aufgenommen.

N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3-carbonsäure



XXIX

3-Cyano-chinolin. In einer weitleumigen Glasapparatur und unter den von GILMAN und SPATZ (82) angegebenen Vorsichtsmassnahmen wurden in Ansätzen zwischen 3 und 50 g aus 3-Brom-chinolin (83) und Kupfer-cyanid (84) 3-Cyano-chinolin gewonnen und aus Aethanol umkristallisiert. Weisse Kristalle, gut löslich in Methanol und Aethanol.

Schmelzpunkt: 109°

C₁₀H₈N₂ (154,2) Ber. C 77,91 H 3,92 N 18,17
Gef. C 77,88 H 3,96 N 17,93

Chinolin-3-carbonsäure. Durch Erhitzen von 1 Teil Nitril und 1 Teil NaOH in einer Mischung aus 3 Teilen Wasser und 6 Teilen Aethanol wurde das Nitril unter Rückfluss zur Säure verseift, die jetzt als Na-Salz vorlag. Mit Essigsäure liess sich die freie Säure (XXIV) in wässriger Lösung fällen und abfiltrieren (85).

(82) GILMAN, H. u. S. SPATZ, J. Amer. chem. Soc 63(1941) 1553

(83) DEYES, E. u. WOKE YOKOYAMA, J. org. Chemistry 26(1961) 2124

(84) Organik. Synth. Coll. Vol. I S. 46

(85) UHLE, F.C. u. W.A. JACOBS, J. org. Chemistry 10(1945) 76

Farblose Kristalle aus Aethanol oder Eisessig. Unlöslich in Wasser.

Schmelzpunkt: 269-270° (auf dem Schmelzblock), 244° in der abgeschmolzenen Kapillare.

$C_{10}H_7NO_2$	(173,2)	Ber.	C 69,3	H 4,07	N 8,09
		Gef.	C 69,13	H 4,14	N 7,93

N-Methyl-chinolinium-3-carbonsäure-jodid. 1 Teil Chinolin-3-carbonsäure wurde mit 20 Teilen Methyljodid im Bombenrohr bei 100° nach 16 Stunden methyliert. Nach dem Oeffnen der Rohre wurde das überschüssige Methyljodid entfernt und der feste Rückstand mehrmals aus Methanol umkristallisiert, bis keine Verunreinigung im Papierelektropherogramm mit Dragendorffs-Reagens mehr zu erkennen war.

Rötlich-braune Kristalle aus Methanol. Löslich in Wasser(XXVII).

Schmelzpunkt: 241°

$C_{11}H_{10}JNO_2$	(315,1)	Ber.	C 41,9	H 3,20	N 4,44
		Gef.	C 42,0	H 3,35	N 4,43

Chinolin-3-carbonsäure-methylester (86). In einer Lösung von 10 g 3-Cyano-chinolin in 130 ml absolutem Methanol wurde 10 Stunden trockenes HCl-Gas in der Siedehitze eingeleitet. Danach wurde das Methanol entfernt, in Wasser gelöst, mit K_2CO_3 alkalisch gemacht und der Ester mit Aether herausgelöst. Eine weitere Menge Ester wurde durch Veresterung der Säure mit Methanol und Salzsäuregas gewonnen. Farblose Kristalle(XXVIII).

Schmelzpunkt: 73-74°

(86) CHIAVARELLI, S. u. B. MARINI-BETTOLO, Gazz.chim. ital. 82(1953) 86

N-Methyl-chinolinium-3-carbonsäure-methylester-jodid.
10 g Chinolin-3-carbonsäure-methylester wurden in
20 ml Acetonitril gelöst und mit einer Lösung aus
11 g Methyljodid in 22 ml Acetonitril zusammengege-
ben. Nach 1 Stunde wurde die Lösung 30 Minuten auf dem
Wasserbad am Rückfluss erhitzt. Durch Abdestillieren
wurde das Lösungsmittel mit dem überschüssigen Methy-
lierungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde mehrmals
aus Methanol umkristallisiert.
Rotbraune Kristalle. Schmelzpunkt: 189°

N-Methyl-chinolinium-3-carbonsäure-chlorid. 1 g N-
Methyl-chinolinium-3-carbonsäure-jodid wurden über
den mit Cl-Ionen beladenen, schwachbasischen Ionen-
austauscher gegeben und durch Einengen der wässrigen
Lösung das salzsaure Salz gewonnen.
Gut lösliche Kristalle in Methanol und Wasser. Unlös-
lich in Aceton.
Schmelzpunkt: 210°

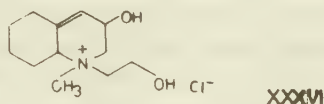
N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-3-carbonsäure.
1,5 g N-Methyl-chinolinium-3-carbonsäure-jodid und
1,25 g Diaethylamin wurden mit 0,8 g Raney-Nickel
in 80 ml Aethanol bei 140° und 60 atü mit Wasser-
stoff 2 Stunden unter Rühren hydriert. Nach dem
Öffnen des Autoklaven wurde der Katalysator abfil-
triert, die Lösung zur Trockne eingengt. Pherogra-
phisch konnte kein Ausgangsprodukt mehr festgestellt
werden. Das Pherogramm zeigte ausser einem Diaethyl-
aminfleck nur einen neuen Fleck. Es gelang nicht,
diese neue Substanz, die für das gesuchte hydrierte
Chinolinderivat gehalten wurde, zu isolieren.

N-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-3-carbonsäure-methylester

1,2 g unhydrierter Ester und 0,7 g Diaethylamin wurden mit 0,5 g Raney-Nickel-Katalysator in 50 ml Methynol bei 130° und 70 atü 3 Stunden hydriert. Nach dem Entnehmen aus dem Autoklaven wurde die Lösung zur Entfernung des Katalysators filtriert, das Methanol im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Aether aufgeschwemmt. Dabei blieb Diaethylaminhydrojodid ungelöst. Die nun grünlich-gelbliche Aetherlösung wurde weiter verarbeitet. Die Kontrolle im Papierelektropherogramm und im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel G/Methanol 10/Chloroform 90) zeigte, dass die Hydrierung nicht ganz vollständig war und ausser einem neuen Hauptprodukt noch Nebenprodukte enthalten waren.

Durch Schichtchromatographie auf Kieselgel PF₂₅₄ im Fließmittel Methanol/Chloroform 10:90 wurden die Nebenprodukte abgetrennt. Die gewonnene tertiäre Base zersetzte sich ungewöhnlich schnell unter Verfärbung ins Grüne. Das grüne Zersetzungsprodukt war im Gegensatz zur tertiären Base in Tetrachlorkohlenstoff nicht löslich.

N-Methyl-N-β-hydroxyethyl-Δ⁴-octahydro-chinolinium-3-ol-chlorid



Methylaminoaceton-aethylenketal wurde nach KORNFIELD (69) aus Bromaceton-aethylenketal (XXXII) (87) und Methylamin bei 70-80° und 60 atü im Autoklaven gewonnen. Die Base wurde isoliert und destilliert. Sp₇₆₀ 161° (52% Ausbeute).

N-Methyl-Δ⁴-octahydro-chinolin-3-on (XXXIV). Aus 20 g XXXIII, das aus Bromcyclohexanon (XXXI) (88) und Methylaminoaceton-aethylenketal erhalten worden war, sowie 200 g Polyphosphorsäure und 8 ml Phosphoroxychlorid wurde nach den Angaben von LEEMANN (68) 6,7 g ungereinigtes N-Methyl-Δ⁴-octahydro-chinolin-3-on erhalten.

IR-Spektrum, Bande bei 1680 cm⁻¹ für α,β ungesättigtes Keton, bei 1635 cm⁻¹ für >C=C-

N-Methyl-Δ⁴-octahydro-chinolin-3-ol (XXXV). 6,6 g des ungereinigten Ketons XXXIV wurden mit NaBH₄ in wässrigem Methanol zur Alkoholbase reduziert. Die Lösung wurde bei 0° im Vakuum zur Trockne eingeengt, und durch zweimalige Schichtchromatographie auf Kieselgel PF₂₅₄ in Methanol/Chloroform 10:90 gereinigt. IR-Spektrum, Bande bei 3350 cm⁻¹ für OH-

Bande bei 1675 cm⁻¹ für >C=C-

(87) KUEHN, M., J. prakt. Chem. 156(1940) 103

(88) ALLINGER, J. u. N.D. ALLINGER, Tetrahedron 2(1958)

N-Methyl-N- β -hydroxyaethyl-octahydro-chinolinium-3-ol-chlorid. 0,2 g XXXV wurden in 20 ml 10%igem wässrigem Methanol gelöst und unter Eiskühlung mit 5 ml Äthylenoxid versetzt. Als nach 24 Stunden bei 20° dünn-schichtchromatographisch auf Kieselgel G in Methanol/Chloroform kein Ausgangsprodukt mehr nachzuweisen war, wurde mit Salzsäure angesäuert, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in D₂O gelöst (XXXVI).

Von XXXV und XXXVI wurden die N M R-Spektren aufgenommen.

Die vorliegende Arbeit entstand in dem von

Herrn Professor Dr. P.H. List
geleiteten Institut für Pharmazeutische Technologie
der Universität Marburg/Lahn.

Für die Anleitung, die anregende Diskussion und
die wohlwollende Unterstützung möchte ich Herrn
Professor Dr. P.H. List an dieser Stelle sehr
herzlich danken.

Herrn Professor Dr. H. Böhme, Leiter des Instituts
für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie,
danke ich für die Erlaubnis, die Geräte und Ein-
richtungen seines Institutes benutzen zu dürfen.

Lebenslauf

Am 31.Mai 1937 wurde ich als zweites von fünf Kindern des kaufmännischen Angestellten Hans Hermann Terlinden und seiner Ehefrau Ingeborg Agnes, geborene Baumann, in Dortmund geboren. Die Grundschule und die Unter- und Mittelstufe der höheren Schule besuchte ich von 1943-1955 in Itzehoe und ab 1955 bis zum Abitur im März 1957 das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Wuppertal-Oberbarmen.

Von April 1957 bis zum Vorexamen im März 1959 war ich Apotheker-Praktikant in der Löwen-Apotheke in Wuppertal-Cronenberg. Im darauffolgenden Sommersemester 1959 studierte ich Volkswirtschaftslehre an der Universität in Würzburg. Im Wintersemester 1959/60 begann ich das Studium der Pharmazie in Würzburg, wo ich im April 1963 die pharmazeutische Staatsprüfung ablegte.

Ein halbes Jahr war ich als Kandidat in der Bahnhof-Apotheke in Werdohl bei Apotheker K.-H. Oremus tätig. Im Juni 1964 erhielt ich die Bestallung als Apotheker.

Seit November 1963 arbeitete ich unter Leitung von Herrn Professor Dr. P.H. List an meiner Dissertation an dem von ihm geleiteten Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Marburg, wo ich seit Januar 1965 Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle bin.

